



Title	四環性ヘテロ環骨格を有するアレクチニブおよびCH7057288の大量合成法開発
Author(s)	沖, 友博
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/103145">https://doi.org/10.18910/103145</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

博士論文

四環性ヘテロ環骨格を有するアレクチニブ  
および CH7057288 の大量合成法開発

2025 年

大阪大学大学院 薬学研究科

沖 友博



## 目次

総論	1
本論	12
第一章 ALK 阻害剤アレクチニブの第一世代大量合成法の開発	12
第一節 交差 Claisen 型反応	18
第二節 $S_NAr$ 反応と還元的環化反応によるインドール合成	19
第三節 Buchwald–Hartwig アミノ化反応	25
第四節 <i>tert</i> -ブチル基の除去	28
第五節 Friedel–Crafts 反応による四環性インドール骨格の構築	33
第六節 塩酸塩の形成によるアレクチニブの合成	36
第七節 アレクチニブの製造	37
第二章 NTRK 阻害剤 CH7057288 の大量合成法開発	39
第一節 交差 Claisen 反応と連続的分子間–分子内 $S_NAr$ 反応によるベンゾフラン合成	44
第二節 Friedel–Crafts 反応による四環性ベンゾフラン骨格の構築	47
第三節 連続的菌頭反応による CH7057288 の合成	53
第四節 CH7057288 の再結晶	55
第五節 CH7057288 の製造	57
第三章 ALK 阻害剤アレクチニブの第二世代大量合成法の開発	59
第一節 交差 Claisen 型反応の改良	59
第二節 $S_NAr$ 反応と還元的アミノ化反応によるインドール合成の改良	62
第三節 第二世代大量合成法のスケールアップ実験	65
結論	67
謝辞	68
実験の部	69
参考文献	99



## 略語一覧

Ac	acetyl
ACSGCI	American Chemical Society Green Chemistry Institute
ALCL	anaplastic large-cell lymphoma
ALK	anaplastic lymphoma kinase
Bn	benzyl
Boc	<i>tertiary</i> -butyloxycarbonyl
Bu	butyl
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
CPME	cyclopentyl methyl ether
Cy	cyclohexyl
dba	dibenzylideneacetone
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DFT	density functional theory
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMF-DMA	<i>N,N</i> -dimethylformamide dimethyl acetal
DMSO	dimethyl sulfoxide
DMU	1,3-dimethylurea
DNA	deoxyribonucleic acid
DPPA	diphenylphosphoryl azide
DPPF	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
DSC	differential scanning calorimetry
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
Et	ethyl
EU	European Union
FIH	first-in-human
GMP	Good Manufacturing Practice
HOBr	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high-resolution mass spectrometry

ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
<i>iPr</i>	isopropyl
KHMDS	potassium bis(trimethylsilyl)amide
LiHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
Me	methyl
mp	melting point
Ms	methanesulfonyl
NAC	<i>N</i> -acetyl-L-cysteine
NaHMDS	sodium bis(trimethylsilyl)amide
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NMM	4-methylmorpholine
NMR	nuclear magnetic resonance
NMP	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidone
NTRK	neurotrophic tyrosine receptor kinase
Ph	phenyl
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
RT	room temperature
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBAHS	tetrabutylammonium hydrogen sulfate
TBME	<i>tertiary</i> -butyl methyl ether
<i>t</i> Bu	<i>tertiary</i> -butyl
TEAC	tetraethylammonium chloride
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
TFE	2,2,2-trifluoroethanol
TGA	thermogravimetric analysis
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyran
TIPS	triisopropylsilyl
TMS	trimethylsilyl
Ts	<i>para</i> -toluenesulfonyl
TSCA	Toxic Substances Control Act
v	volume
w	weight

## 総論

縮環インドールやベンゾフランを始めとする多環式ヘテロ環を主要骨格とする生物活性天然有機化合物は、麦角アルカロイドやモルヒネアルカロイドなど幅広く知られている (Figure 1)<sup>1</sup>。例えば、代表的な麦角アルカロイドの Ergotamine は、麦角菌によってトリプトファンを原料として生合成され、強い血管収縮作用を有することから古くより片頭痛治療薬として用いられる<sup>1d</sup>。代表的なモルヒネアルカロイドの Morphine は、ケシ植物内にてチロシンを原料として生合成され、中枢神経のオピオイド受容体に結合することによって強い鎮痛効果を発揮する<sup>1e</sup>。ユニークな薬理作用と分子構造を併せ持つこれらの化合物群は、化学者の注目を集め、盛んに合成研究がなされてきた。例えば、マチン科の樹木から得られる Strychnine は、高度に縮合した七環性骨格を有し、1954 年に Woodward らによって初の全合成が達成されて以来、10 例を超える合成法が報告されている<sup>2</sup>。海綿 *Aka coralliphaga* から得られる四環性メロテルペノイドの Liphagal も同様に、2006 年に Andersen らによって初の全合成が達成された後、10 例を超える合成法が報告されている<sup>3</sup>。

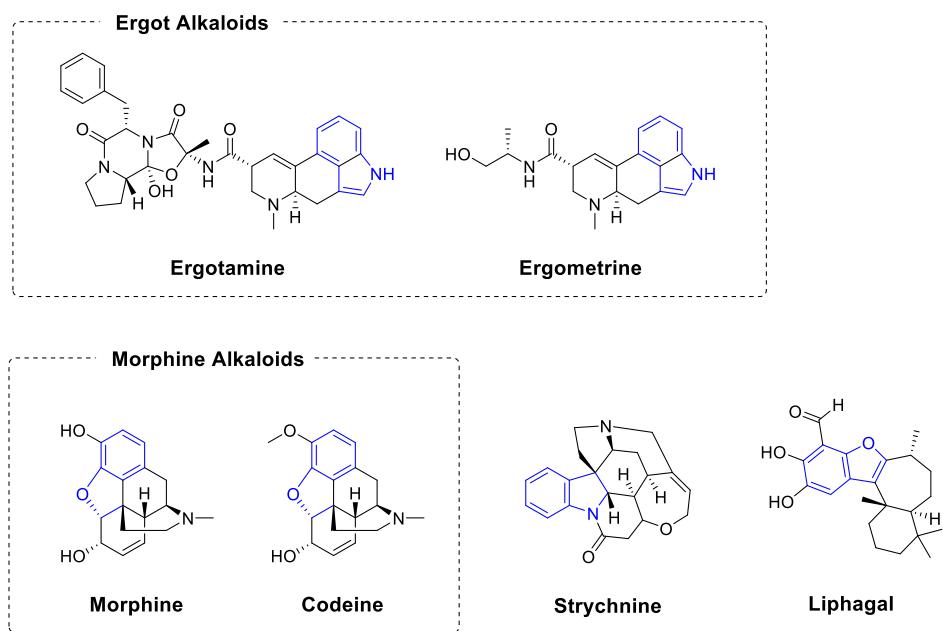


Figure 1. 多環式ヘテロ環骨格を有する生物活性物質

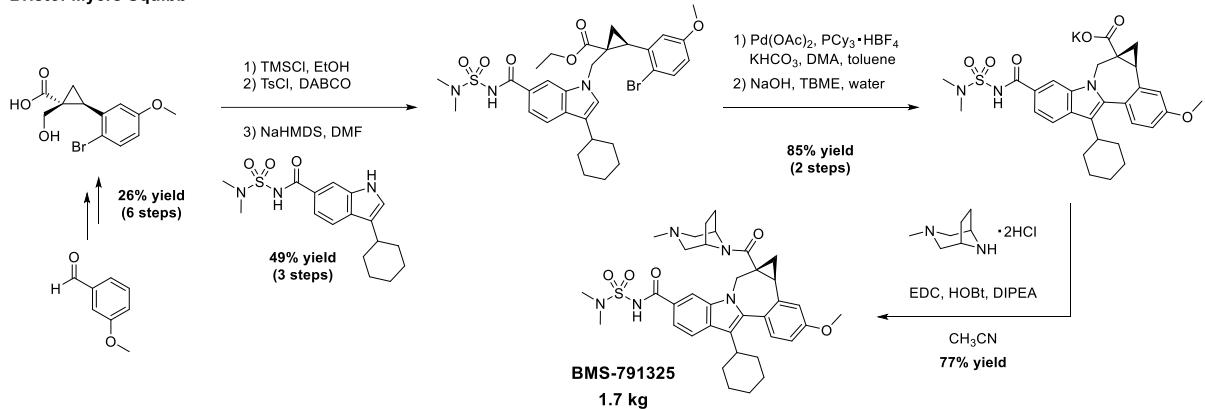
天然有機化合物だけでなく多環式ヘテロ環骨格の原薬<sup>i</sup>を有効成分とする医薬品も数多く開発されている<sup>4</sup>。それは、創薬におけるリード最適化の過程で、窒素や酸素などのヘテロ原子を導入し、水素結合による生体タンパク質との相互作用を強化する分子設計に由来する。しかし、天然有機化合物で見られたような骨格の多様性や複雑性は依然として低い<sup>5</sup>。故に、多環式ヘテロ環骨格を有する原薬の大量合成法が様々な機関で研究開発されているものの、本書で論じる著者の手法を除いて四環性インドール骨格を有する原薬の大量合成法は、著者の知る限りにおいて、抗 HCV 活性を有する BMS-791325<sup>6a</sup> と MK-3281<sup>6b</sup>、MK-8876<sup>6c</sup>、ドーパミン D1/D2 受容体アゴニストの Pergolide<sup>6d,6e</sup>、抗 HIV 活性を有する MLN1251<sup>6f</sup>について 5 例報告されているのみで、四環性ベンゾフラン骨格の例は報告されていない<sup>ii</sup> (Scheme 1)。

---

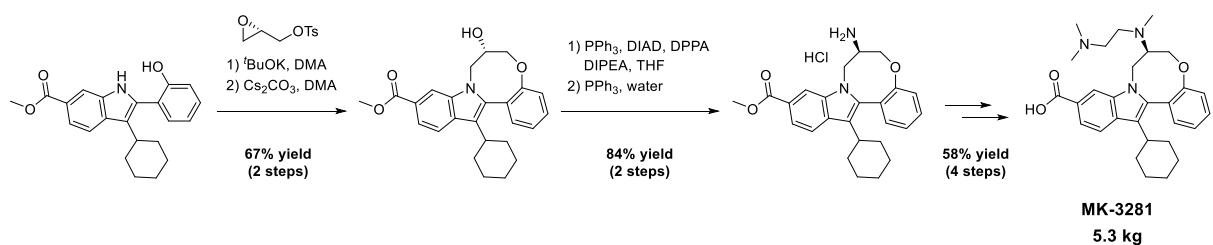
<sup>i</sup> 原薬とは医薬品の有効成分であり、服薬した際に薬理作用を発揮する物質である。最終製品としての製剤の形態を指す医薬品とは区別して文中で用いた。

<sup>ii</sup> プロセス化学の専門誌 *Organic Process Research & Development* で調査を行った。

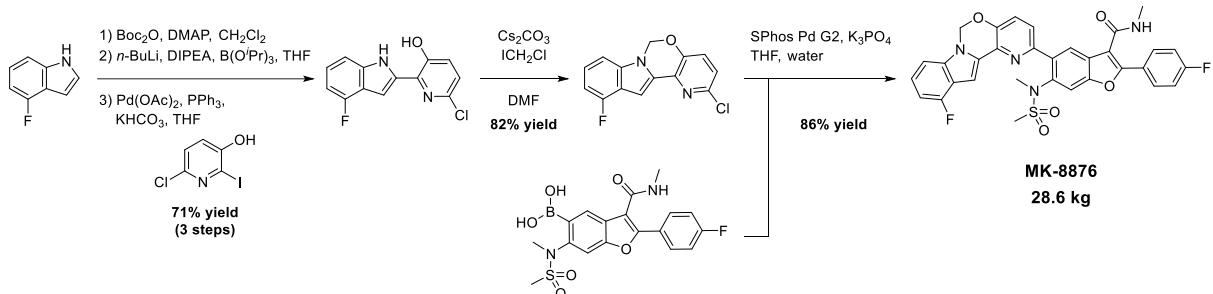
Bristol-Myers Squibb



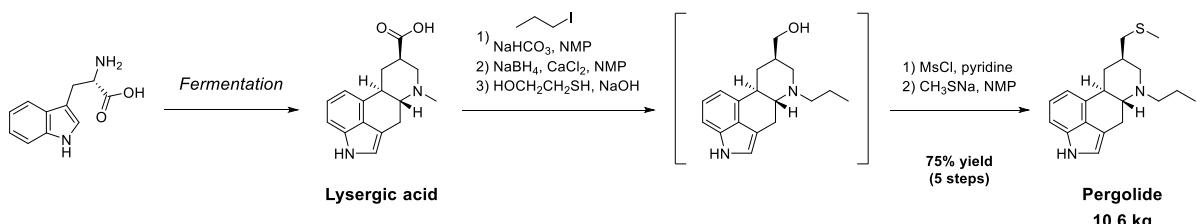
Merck



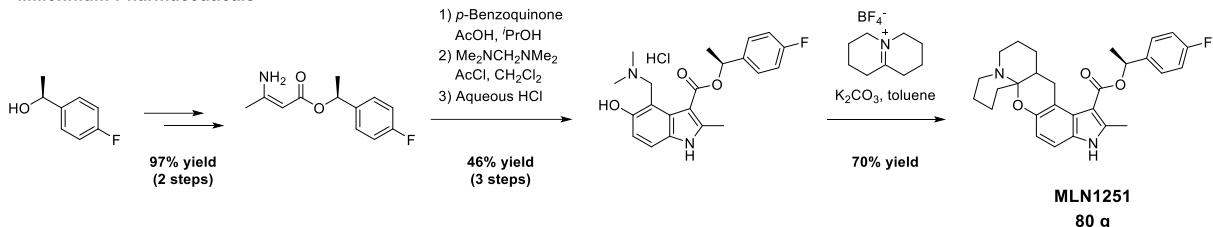
Merck



Antibiotics



Millennium Pharmaceuticals



Scheme 1. 過去に報告された四環性インドール骨格を有する原薬の大量合成法

高品質な原薬を大量合成するには、化学物質の工業化を志向した研究領域であるプロセス化学<sup>7</sup>の概念が不可欠である。プロセス化学とは有機化学と化学工学、分析化学が三位一体となった「もの作りの科学」である。Good Manufacturing Practice (GMP)<sup>8</sup>と呼ばれる製造管理指針が三者を体系的に結びつけ、医薬品に求められる品質と安定供給を保証している。創薬研究では実験室にてガラス器具を用いてミリグラムからグラムスケールで合成実験が行われるが、臨床試験や商用の原薬は一般に 1 m<sup>3</sup> を超える反応容器を用いてキログラムスケールで製造される。スケールアップ合成上の課題は、アメリカ化学会の Green Chemistry Institute (ACSGCI)によって SELECT criteria として体系化されている<sup>9</sup>。SELECT は Safety (安全性)と Environmental (環境低負荷)、Legal (法令遵守)、Economics (経済性)、Control (品質制御)、Throughput (効率性)の頭文字から成る略語であり、特に人々の健康に寄与する原薬の製造プロセスにおいて、これら全ての特性を十分に併せ持つ必要がある。中でも「Environmental」は、2015 年の国連サミットで「持続可能な開発目標：SDGs (Sustainable Development Goals)」が採択されて以来、人体や環境への負荷低減に対する機運が一層高まり、化学領域ではグリーンケミストリーが脚光を浴びている<sup>10</sup>。原薬の製造では原薬 1 kgあたり 200–300 kg 程度の、多量の廃棄物が発生する<sup>11</sup>ため、製造工程を洗練して廃棄物を量的に削減すると共に、ハログレン系溶媒のような環境負荷の高い試薬、並びに、1,2-ジメトキシエタン (DME) や N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) のような毒性の強い試薬を回避するなど質的な改善も肝要である。また、「Control」も特筆すべき分野である。2005 年に ICH Q8<sup>iii</sup>が国際合意に至って以来、最終製品の検査を重視し出荷試験がその規格に適合することで品質を保証する Quality by Testing から、製造プロセスの理解とリスク管理を重視し製造プロセスに組み込まれる管理戦略によつて品質を保証する Quality by Design (QbD) に開発アプローチの主流が移り変わった<sup>12</sup>。創薬研究で見出された開発候補化合物を、開発フェーズに応じて必要量を供給することはもとより、このような社会的要請に目を向けて課題を設定し学術的及び産業的応用の観点から価値を提供することが、応用化学としてのプロセス化学が担う役割である。

近年、化学的に合成された低分子原薬を有効成分とする医薬品は標的分子の枯渇や創薬研究の難易度の高まりが指摘されて久しく、Lipinski が提唱した Rule of five<sup>13a</sup> を満たさない複雑な分子構造の原薬を含む医薬品が多く開発されている<sup>13</sup>。有望な開発候補化合物が見出されたとしても、その構造の複雑さ故に原薬の大量合成が困難な場合、毒性試験や臨床試験が滞り、新薬として社会に提供できない。このように、原薬の分子設計においてヘテロ環骨格が重要な役割を担い、その分子構造の複雑化が進む中で、四環性インドール並びにベンゾフ

<sup>iii</sup> ICH (医薬品規制調和国際会議, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)が提唱する製剤開発に関するガイドライン

ラン骨格を有する原薬の大量合成法の報告例が乏しいのが現状である。そのため、これらの骨格を効率的に大量合成する方法論の開発は、学術的及び産業的応用の両側面において意義深い研究テーマであるといえる。

アレクチニブは中外製薬によって開発された第二世代 anaplastic lymphoma kinase (ALK)阻害剤であり、2014 年に厚生労働省から新医薬品として承認を受け、現在は ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺がん (NSCLC) 及び未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL) の治療に医療現場で広く使用されている<sup>14</sup>。アレクチニブはその主要骨格としてユニークな四環性インドール骨格を有しており、その効率的な構築が合成研究上の最大の焦点である (Figure 2)。本骨格は  $\pi$  電子が広い共役平面に分布し、 $\pi-\pi$  スタッキング効果<sup>15</sup> によって有機溶媒に対して低い溶解性を示す<sup>iv</sup>。同様に、骨格が共通する類縁不純物も低い溶解性を示すことで晶析による高い精製効果が期待できない。従って、原薬を高純度で取得するためには、不純物の生成抑制に配慮した合成ルートの選択や製法の設計が求められる。

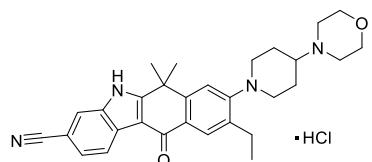
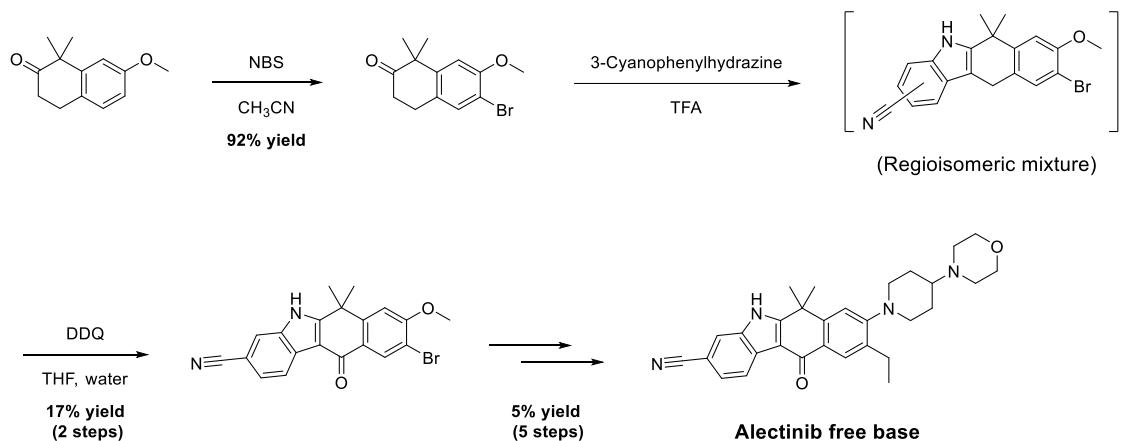


Figure 2. アレクチニブの分子構造

木下らは、2-テトラロンとフェニルヒドラジンを用いる Fischer インドール合成法によって四環性インドール骨格を構築した後、周辺の官能基を変換することでアレクチニブのフリー体<sup>v</sup>を合成し、創薬研究を行った<sup>16</sup> (Scheme 2)。この手法は誘導体合成に適しているものの、全 8 工程の総収率が 0.7% と低い。特にインドール合成時の低い位置選択性に起因して、望みの生成物と同程度にニトリル基の位置異性体が生じ、収率低下を招いた。加えて、カラムクロマトグラフィーによって精製を行うなど、スケールアップ上の幾つかの問題を有していた。

<sup>iv</sup> 四環性インドール骨格を有さない Friedel-Crafts 反応の原料となる化合物 **12** (Scheme 22)は、アセトン及び酢酸エチルに室温で 5 mg/mL 未満の溶解度を示す一方、DMA には 93 mg/mL と比較的良く溶解する。Friedel-Crafts 反応によって四環性インドール骨格を構築し化合物 **9** (Scheme 22)に変換すると、アセトン及び酢酸エチルに加え、DMA に対しても 5 mg/mL 未満の溶解度しか示さない。

塩酸塩のアレクチニブに対して、塩酸と塩を形成していない遊離塩基の状態の化合物をフリートと称した。



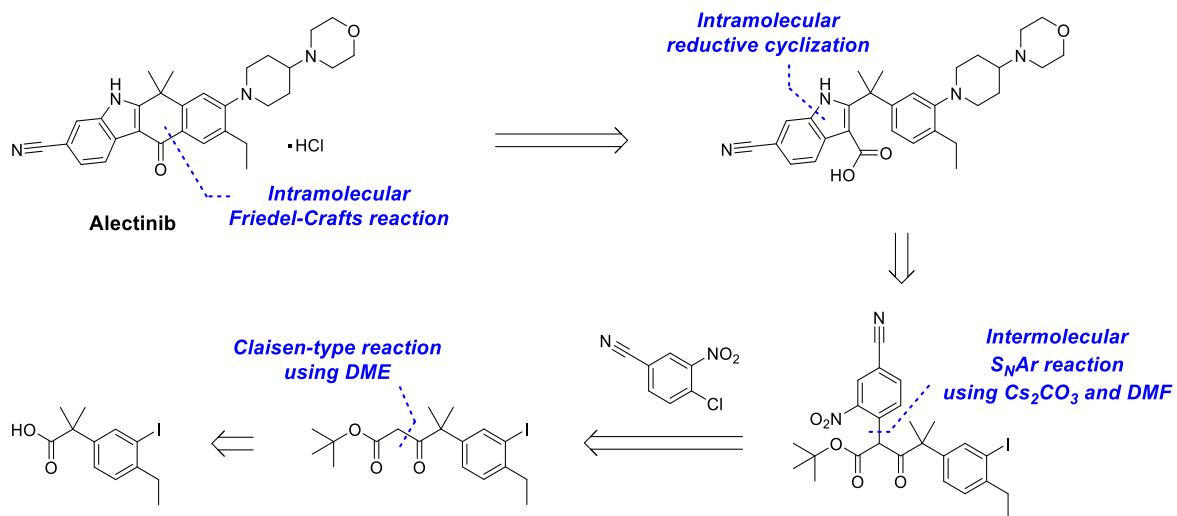
**Scheme 2.** 木下らが報告したアレクチニブフリーベースの合成法

アレクチニブが開発候補化合物として採択された後、著者は first-in-human 臨床試験 (FIH 試験)で使用する原薬の供給に向けた大量合成法の開発を行った。研究に着手した 2010 年当時、アレクチニブの合成法は木下らが報告した手法 (Scheme 2)が唯一の報告例であったが、2014 年の新薬承認の後、幾つかの研究チームから新たな手法が報告された<sup>17</sup>。しかし、何れも大量合成に適用した例はなく、低収率で、スケールアップが困難な操作を含んでいた (第一章、Scheme 9 で後述)。

インドールは数多くの生物活性物質に含まれる部分構造であり、その合成法として、Fischer インドール合成法<sup>18a</sup> や Larock インドール合成法<sup>18b</sup>、Leimgruber–Batcho インドール合成法<sup>18c–e</sup> など、数多くの手法が報告されている。しかしながら、アレクチニブの四環性インドール骨格の合成例は限られている。著者が研究を行った当時は、木下らが報告した手法の他に報告例はなく、新薬承認の後になって、その手法と同様に Fischer インドール合成法を用いる手法<sup>18f</sup>、並びに、還元的環化反応を用いる手法<sup>18g,h</sup> が報告された。これらの手法は実験室規模での合成研究には適しているものの、毒性や環境負荷の高い試薬の使用、カラムクロマトグラフィーや分取薄層クロマトグラフィーによる精製工程、硫酸ナトリウムによる脱水操作といったスケールアップ上の問題を有する。更に、収率が低いため、何れの手法もアレクチニブの大量合成への適用は困難である (第一章、Scheme 10 で後述)。

著者は、臨床試験に向けて高品質な原薬を確実に供給するため、不純物管理の容易さを重視し、周辺の官能基変換を先に行い、最後の化学変換として四環性インドール骨格を構築する戦略に基づいて逆合成解析を行った (Scheme 3)。その過程で、穏和な条件下での官能基変換を可能とし、副反応を効果的に制御できるよう、新たな発想にて保護基の選択や反応順序を最適化した合成ルートを設計した。スケールアップの際に問題となる条件を排除すること

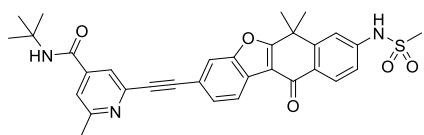
も重要課題として位置づけ、策定した合成戦略に基づいて、大量合成法の確立を目指した。



**Scheme 3.** スケールアップに向けたアレクチニブの合成戦略

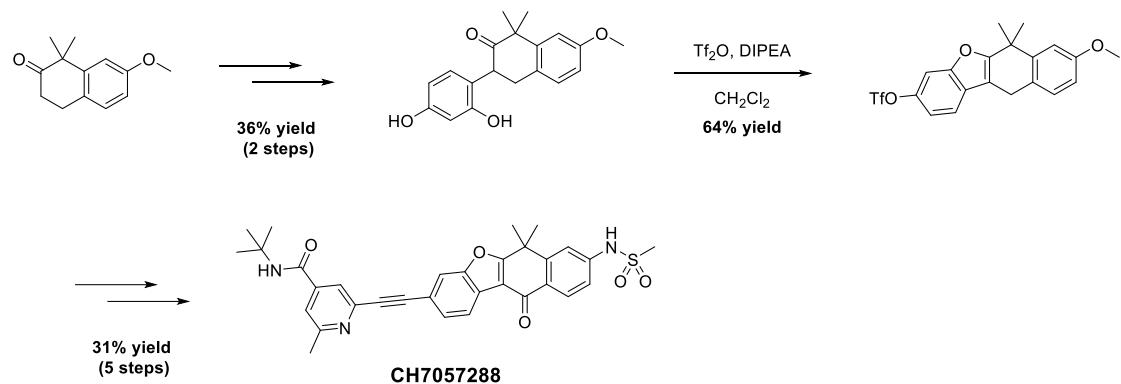
その結果、フェニル酢酸誘導体を出発物質として、化学変換を伴う 7 工程と塩酸塩化、そして原薬の粉碎の計 9 工程を経て、総収率 29%にて 99.9%を超える純度のアレクチニブを得る第一世代大量合成法を開発した。また、本法を用いて 3.6 kg の原薬を GMP 管理下にて製造し、FIH 試験に供給した<sup>19</sup>。本法は、安価で入手性が高い出発物質や試薬を採用すると共に、スケールアップが困難な反応条件や操作を排除し、穏和な条件下で効率的な四環性インドール骨格の構築が可能である他、高い収率と品質でアレクチニブを合成できるという既知の手法には無い特徴を有する。実際に、期待通りの高い収率と品質でキログラムスケールのアレクチニブ合成に成功した実績を踏まえ、本法は、アレクチニブ並びに同様の四環性インドール骨格を有する原薬の製造法としての有用性が実証された唯一の手法といえる（第一章）。

CH7057288 は中外製薬によって見出された化合物であり、TRK 融合タンパクに対し高選択性かつ高阻害活性を有することから、neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK)融合遺伝子を有するがんを標的とした有望な治療薬として開発が行われた<sup>20</sup>。CH7057288 はベンゾフランを含むユニークな四環性骨格とイソニコチニアミド部位がアセチレンによって連結された構造を有する（Figure 3）。



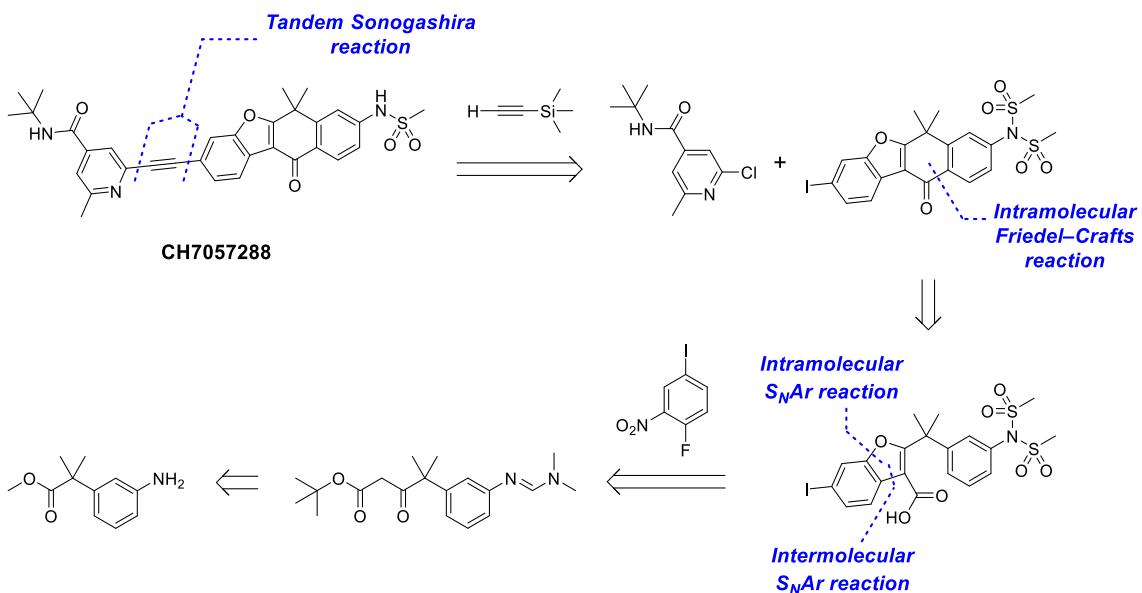
**Figure 3.** CH7057288 の分子構造

伊藤らは、誘導体合成を視野に、*ortho*-ヒドロキシベンジルケトン誘導体の分子内脱水縮合により四環性ベンゾフラン骨格を構築した後、周辺の官能基を変換することで CH7057288 を合成し、創薬研究を行った<sup>20,21</sup> (Scheme 4)。しかし、著者が FIH 試験で使用する原薬の供給を担うにあたり、この手法は全 8 工程の総収率が 7% と低く、また、カラムクロマトグラフィーによる精製やジクロロメタンといった環境負荷の高い試薬の使用、毒性の高いパラジウムの最終工程での使用など、原薬の大量合成に適用する上では幾つかの問題を有していた。



Scheme 4. 伊藤らが報告した CH7057288 の合成法

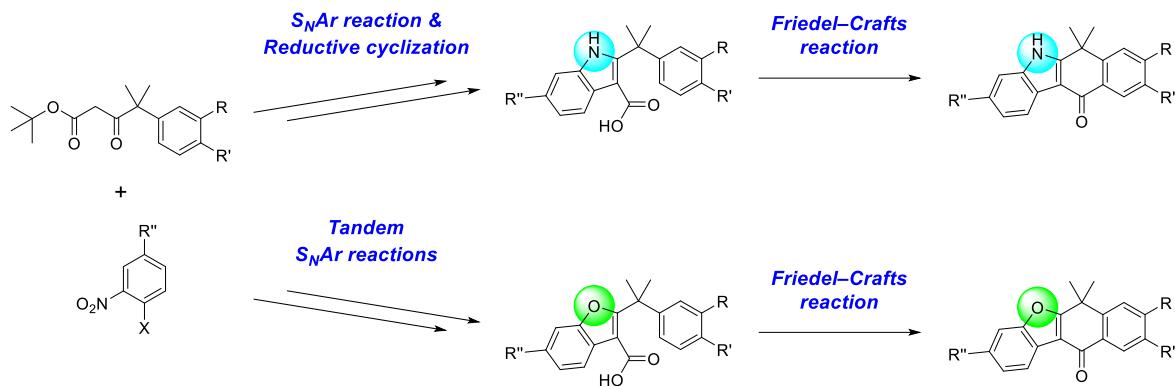
著者は、CH7057288 は比較的入手が容易な 2-クロロイソニコチニアミド誘導体と四環性ベンゾフランとの連続的な菌頭反応により合成可能と考えた。しかし、CH7057288 の四環性ベンゾフラン骨格の合成例は伊藤らが報告した手法<sup>20,21</sup>を除いて報告がない。ベンゾフランの合成法は過去に数多く報告されており<sup>22</sup>、ベンゾフランの 2 位に四級炭素、そして、3 位にカルボニル基を有する CH7057288 の構造的な特徴、そして、菌頭反応によってベンゾフラン上にアルキニル基を導入する構想から、最後に酸素-炭素結合を形成する合成アプローチが望ましいと考えた。そこで、CH7057288 とアレクチニブの主要骨格がベンゾフランとインドールの部分的な違いを除き構造的に類似していることに着目し、期待する収率と品質を安定的に達成可能とする堅牢な製法を短期間で確立する必要性から、製造実績や周辺情報が豊富なアレクチニブの大量合成法を応用することにした。即ち、2-フルオロニトロアレーンのフッ素原子とニトロ基の両方を脱離基として利用する  $\beta$ -ケトエステルとの連続的分子間-分子内 S<sub>N</sub>Ar 反応によりベンゾフランを合成し、続く分子内 Friedel-Crafts 反応によって四環性ベンゾフラン骨格を構築する戦略である (Scheme 5)。



**Scheme 5.** スケールアップに向けた CH7057288 の合成戦略

その結果、アニリン誘導体を出発物質として効率的に四環性ベンゾフラン骨格を構築し、化学変換を伴う 10 工程と原薬の再結晶の計 11 工程を経て、総収率 48%にて 99.9%を超える純度の CH7057288 を得る大量合成法を開発した。更に、本法を用いて 5.5 kg の原薬を GMP 管理下にて製造し、FIH 試験に供給した<sup>23</sup>。

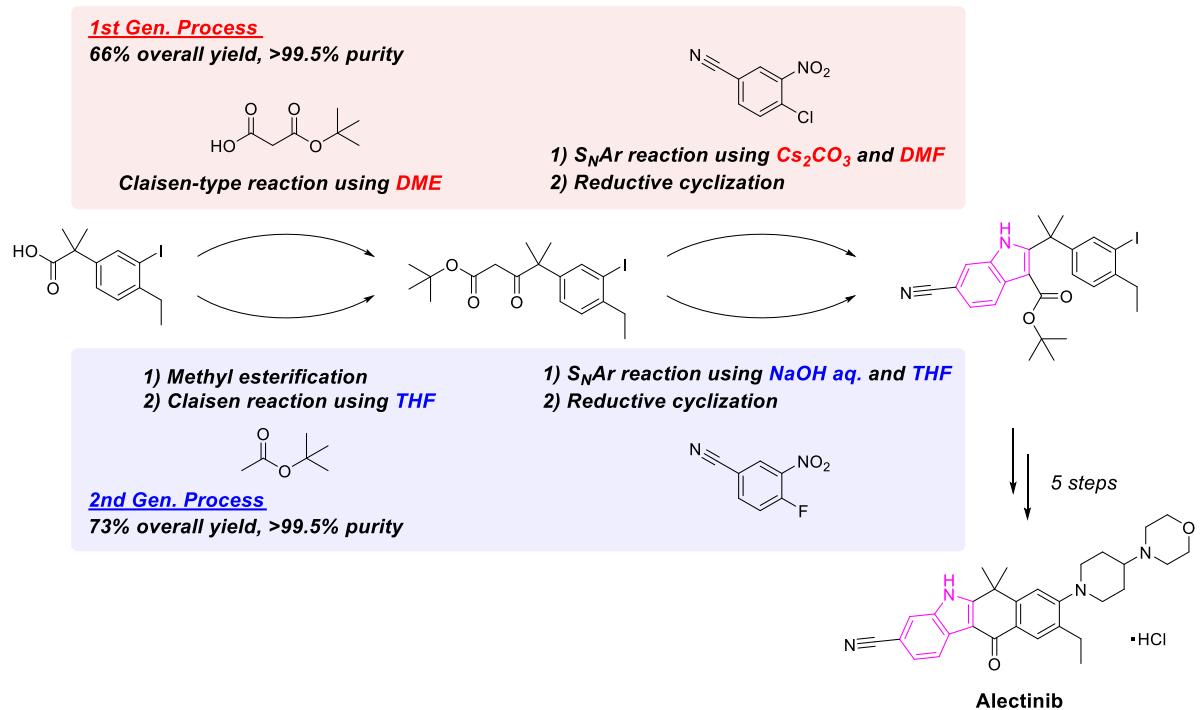
アレクチニブの合成法では  $\beta$ -ケトエステル誘導体と *ortho*-ハロニトロアレーンとの分子間 S<sub>N</sub>Ar 反応と続く還元的環化反応によってインドールを合成し、更に Friedel-Crafts 反応によって四環性インドール骨格を構築した。一方で、CH7057288 の合成法においても、 $\beta$ -ケトエステル誘導体と *ortho*-ハロニトロアレーンを原料とし、連続的分子間-分子内 S<sub>N</sub>Ar 反応によりベンゾフランを合成した後、Friedel-Crafts 反応によって四環性ベンゾフラン骨格を構築した。このように、一連の研究を通じて、共通の基質を用いてインドールとベンゾフランを作り分け、四環性ヘテロ環骨格を有する原薬の大量合成を可能とする新規な方法論を確立した (Scheme 6) (第二章)。



**Scheme 6.** 共通した原料を用いる四環性インドール及びベンゾフラン骨格の選択的合成

アレクチニブの開発の進展に伴い、より多くの原薬を、安定的且つ持続的に供給することが必要となり、第一世代大量合成法で用いた調達リスクの高いレアメタルや健康に対する有害性の高い試薬を回避し、更に効率的なインドール骨格構築法を適用した第二世代大量合成法の開発に取り組んだ。アレクチニブの合成で用いる炭酸セシウムの原料となるセシウムは埋蔵量が乏しくサプライチェーンが脆弱である<sup>24</sup>。また、DME や DMF は健康に対する有害性の懸念から取り扱いに細心の注意を要する。更に、使用上の制限を課す国や地域の存在から、原薬の安定供給の観点でも使用の回避が望ましい<sup>25</sup>。

その結果、第一工程の交差 Claisen 型反応<sup>26</sup>は、第一世代大量合成法ではモノ *tert*-ブチルマグネシウムエノラートとフェニル酢酸誘導体を用いていたが、酢酸 *tert*-ブチルのリチウムエノラートとフェニル酢酸メチル誘導体に基質を変更することで DME の使用を回避することに成功した。そして、第二工程の  $S_NAr$  反応は塩化アリールから反応性の高いフッ化アリールに基質を変更し、また、水と有機溶媒の二層系で反応を行い、基質の不安定性を克服することで炭酸セシウムと DMF の使用を回避することに成功した。これらを適用した第二世代大量合成法は、スケールアップ実験によって、第一世代大量合成法と比較して同等の品質と高い収率でインドール骨格を構築できることを実証した<sup>27</sup> (Scheme 7)(第三章)。



Scheme 7. インドール骨格構築法の改良

## 本論

### 第一章 ALK 阻害剤アレクチニブの第一世代大量合成法の開発

肺がんは国内及び全世界においてがん死因の第一位である。肺がんはその組織型によって非小細胞肺がん (NSCLC) と小細胞肺がん (SCLC) に分類され、中でも NSCLC は肺がん全体の約 85% を占める。ALK 融合遺伝子とは ALK 遺伝子と EML4 遺伝子などの他の遺伝子が染色体の逆位や転座によって融合した異常な遺伝子であり、NSCLC の 2–7% に ALK 融合遺伝子が認められる<sup>28</sup>。ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC では、ALK チロシンキナーゼが恒常に活性化され、細胞増殖シグナルを亢進して癌化を強力に誘導する。アレクチニブは中外製薬によって開発された第二世代 ALK 阻害剤であり、ALK チロシンキナーゼ活性を阻害することで、ALK 融合遺伝子陽性の腫瘍増殖を抑制する。アレクチニブは 2014 年に厚生労働省から新医薬品として承認を受けて以来、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の治療に医療現場で広く使用されている<sup>14</sup>。更に、2020 年には ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL) に対する適応が追加された。アレクチニブはその主要骨格としてユニークな四環性インドール骨格を有しており、その効率的な構築が合成研究上の最大の焦点である (Figure 4)。

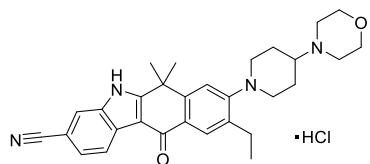
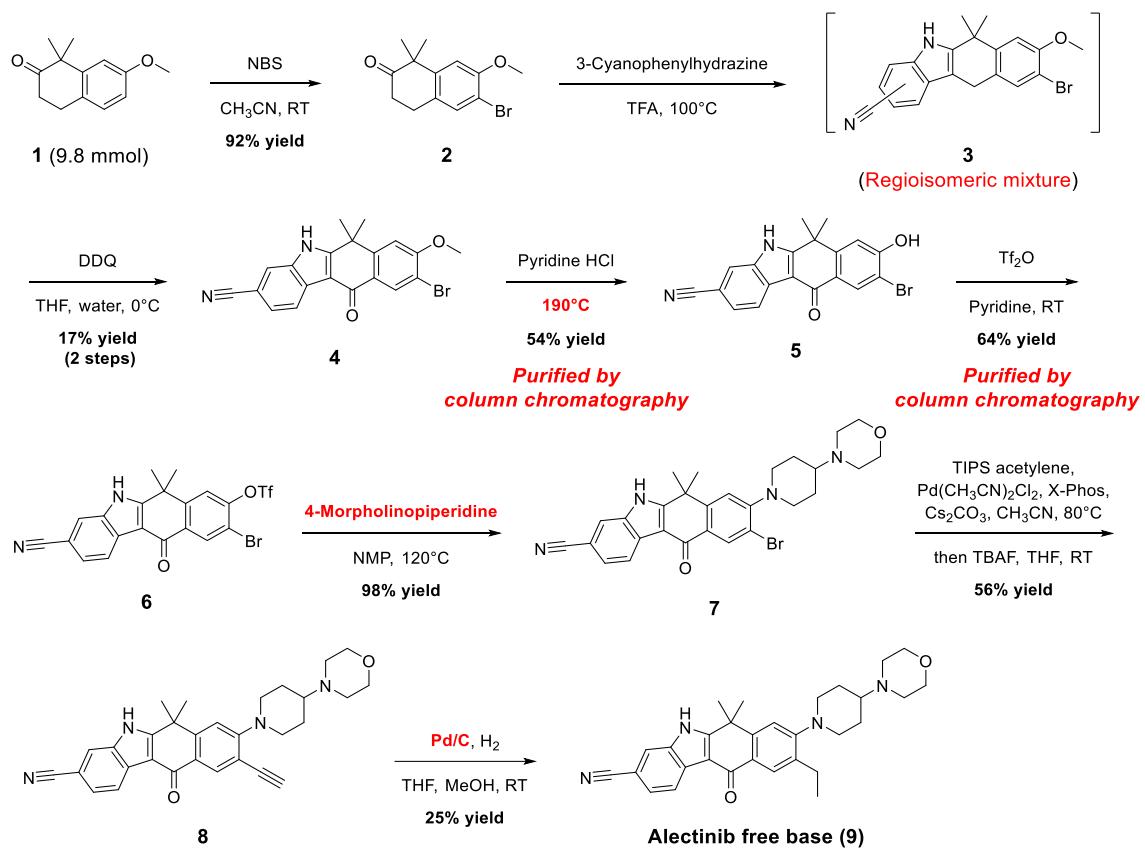


Figure 4. アレクチニブの分子構造

木下らは、まず、2-テトラロン誘導体 **1** とフェニルヒドラジン誘導体を用いる Fischer インドール合成法によって四環性インドール骨格を構築し、続いて、周辺の官能基を変換することでアレクチニブをフリー体 **9** として合成し、創薬研究を行った<sup>16</sup> (Scheme 8)。しかし、1) インドール **3** を合成する際の低い位置選択性に起因して 1:1 の割合で異性体を与え、その除去に酢酸エチルと *n*-ヘキサンによる複数回の懸濁精製を必要とした。また、2) メチル基を除去し化合物 **5** を得る工程では無溶媒でマイクロウェーブを照射する 190 °C の超高温条件を採用していた。加えて、3) カラムクロマトグラフィーによる精製や、4) 最終工程での毒性の高いパラジウムの使用、5) 化合物 **7** を得るために高価な 4-モルホリノピペリジンを大過剰 (4.3 当量) 用いるなど、スケールアップ上の問題を数多く有していた。更に、総収率は化合物 **1** を起點とした 8 工程で 0.7% であり大幅な改善が望まれた。

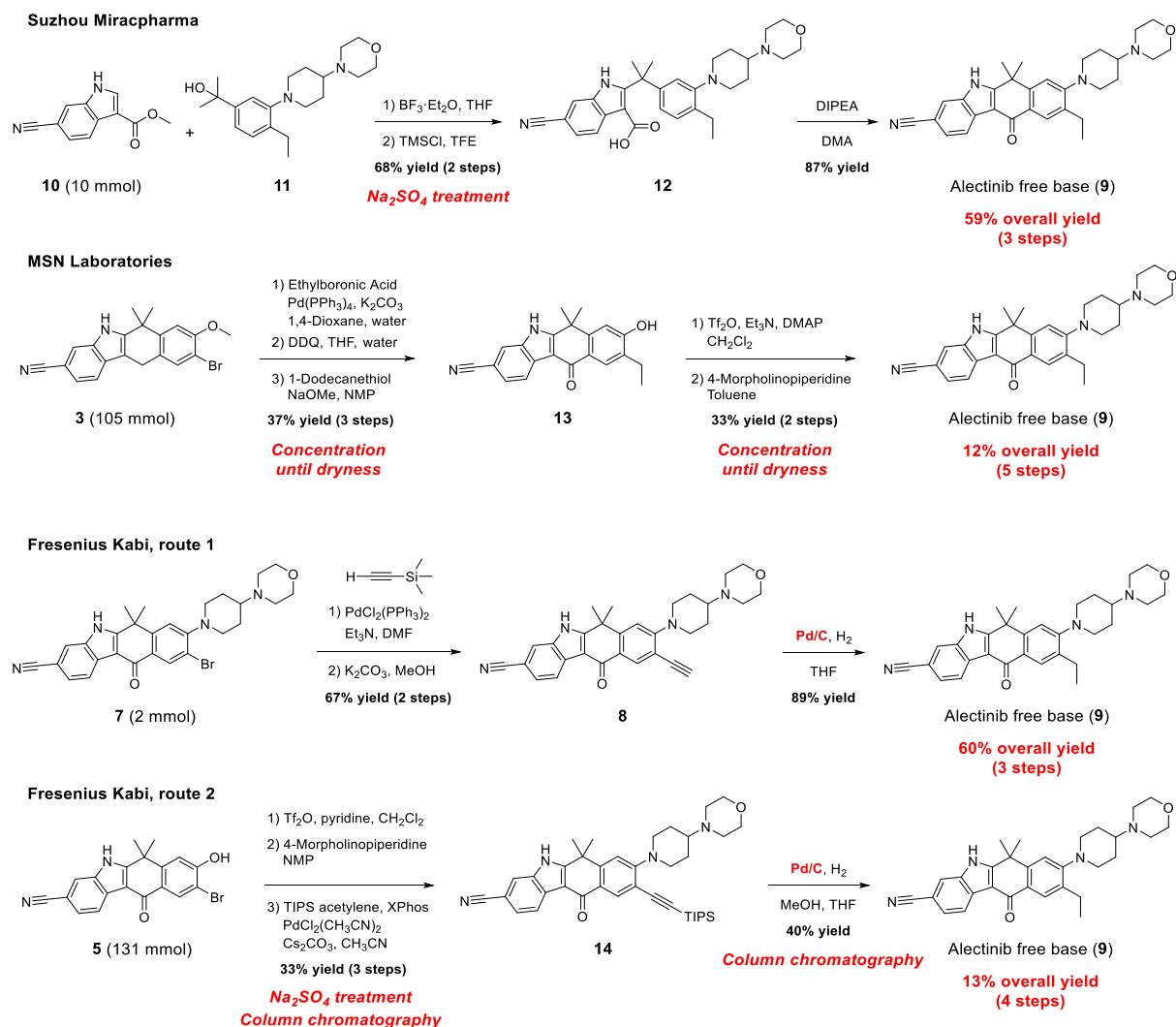


**Scheme 8.** 木下らが報告したアレクチニブフリーベースの合成法

アレクチニブが開発候補化合物として採択された後、著者は FIH 試験で使用する原薬の供給に向けて、木下らが報告した手法とは異なる方法論による大量合成法の開発を急いだ。

アレクチニブの合成法は、著者がその大量合成法の開発研究に着手した 2010 年に報告例はなく、2014 年の新薬承認の後で幾つかの合成法が報告された (Scheme 9)。2017 年に Suzhou Miracpharma 社の研究チームはインドール骨格を有する化合物 **10** を原料として Friedel-Crafts アルキル化と Friedel-Crafts アシル化によって四環性インドール骨格を構築しアレクチニブを合成する特許を出願した<sup>17a</sup>。同じく 2017 年に MSN Laboratories 社の研究チームは四環性インドール骨格を有する化合物 **3** を原料としてカルボニル基並びに周辺官能基を構築しアレクチニブを合成する特許を出願した<sup>18b</sup>。2019 年に Fresenius Kabi 社の研究チームは四環性インドール骨格を有する化合物 **5** 若しくは **7** を原料としてエチル基並びに 4-モルホリノピペリジンユニットを導入しアレクチニブを合成する特許を出願した<sup>17c,d</sup>。これらの文献で化合物 **3** と **5**、**7** の合成法は論じられていないが、先述した木下らが報告した手法<sup>16</sup>を用いて合成が可能である。ここまで挙げた何れの報告においても、大量合成に適用した実施例はなく、硫酸ナトリウムを用いる脱水操作や濃縮乾固、カラムクロマトグラフィーのようにスケールアップ

が困難な操作をしばしば含む他、総収率が中程度であり原薬供給を目的として採用するには改善を要する。とりわけ、Fresenius Kabi 社の手法は最終工程にパラジウム炭素を使用するため毒性の高いパラジウムが原薬に残留する問題を抱えている。

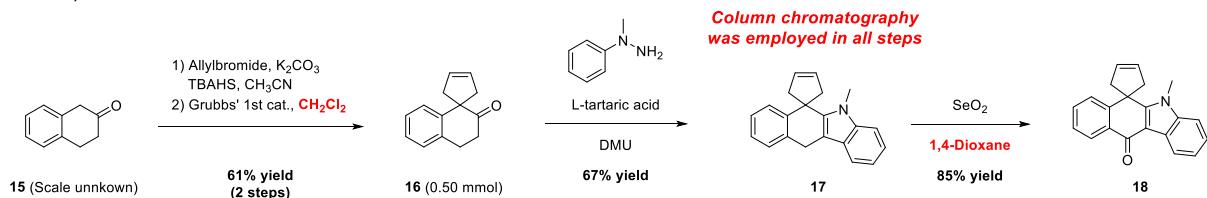


**Scheme 9.** 過去に報告されたアレクチニブの合成法

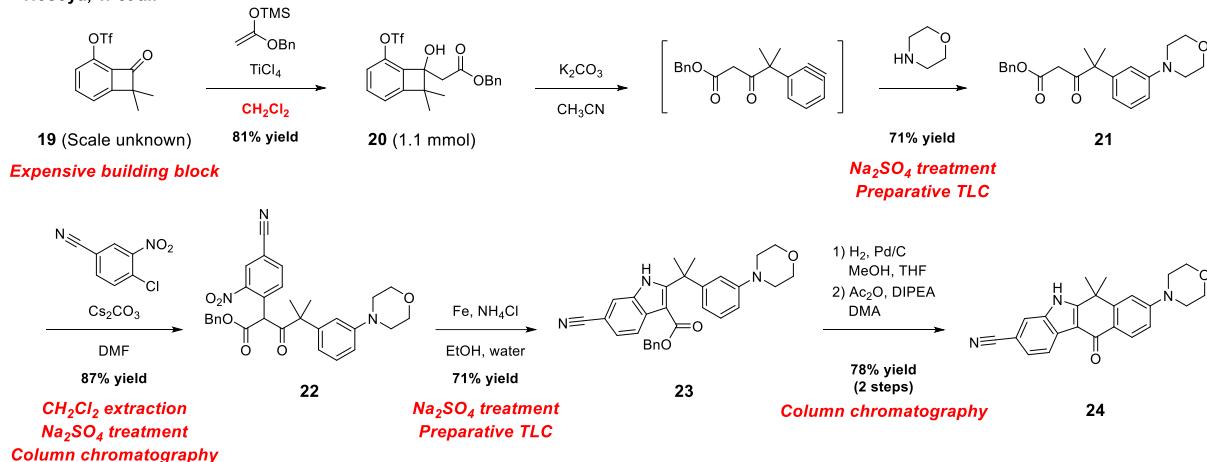
アレクチニブの四環性インドール骨格の中核をなすインドールはインドールアルカロイドを含む天然有機化合物や原薬といった数多くの生物活性物質に含まれる部分構造であり、その合成法は過去に数多く報告されている<sup>18</sup>。中でも代表的な手法は、Fischer インドール合成法<sup>18a</sup>と称されるアリールヒドラゾンのシグマトロピ一転位を経る手法や、Larock インドール合成法<sup>18b</sup>に代表されるパラジウム触媒を用いるヘテロアニュレーションによる手法、Leimgruber–Batcho インドール合成法<sup>18c–e</sup>に代表されるニトロアレーンの還元的環化反応による手法である。

四環性インドール骨格の合成法に関しては、著者が研究を行った当時、木下らが報告した手法<sup>16</sup>が唯一知られた手法であったが、新薬承認の後になって幾つかの手法が報告された (Scheme 10)。2015 年、Kotha らは Fischer インドール合成法を用いる手法を報告した<sup>18f</sup>。2019 年には細谷らが、化合物 **20** のシクロブタンの開裂を伴うベンザイン形成を経て  $\alpha$ -アリール- $\beta$ -ケトエステル **21** を合成し、続いて、還元的環化反応を含む変換によって四環性インドール骨格を構築する手法を報告した<sup>18g</sup>。そして、2021 年に Xu らは、構造活性相關研究を行うために、フェニル酢酸 **25** とモノメチルマロネートとの交差 Claisen 型反応、S<sub>N</sub>Ar 反応、および、還元的環化反応を含む変換によってアレクチニブの類縁化合物を合成した<sup>18h</sup>。しかし、いずれの手法も実験室規模での合成には適しているものの、アレクチニブの大量合成への応用は困難である。例えば、毒性や環境負荷の高い試薬の使用回避、カラムクロマトグラフィーによる精製や硫酸ナトリウムによる脱水操作といったスケールアップ困難な工程の排除、収率の大幅な改善、合理的な合成ルートの選択、および、不純物の生成メカニズムの理解に基づく反応条件の最適化、といった多くの課題が残されている。

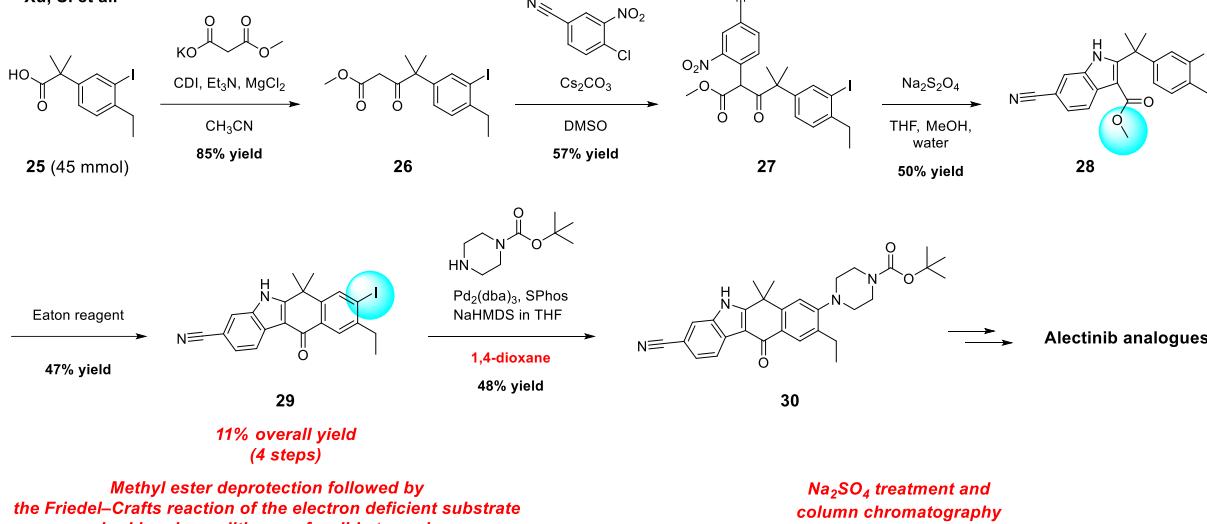
Kotha, S. et al.



Hosoya, T. et al.



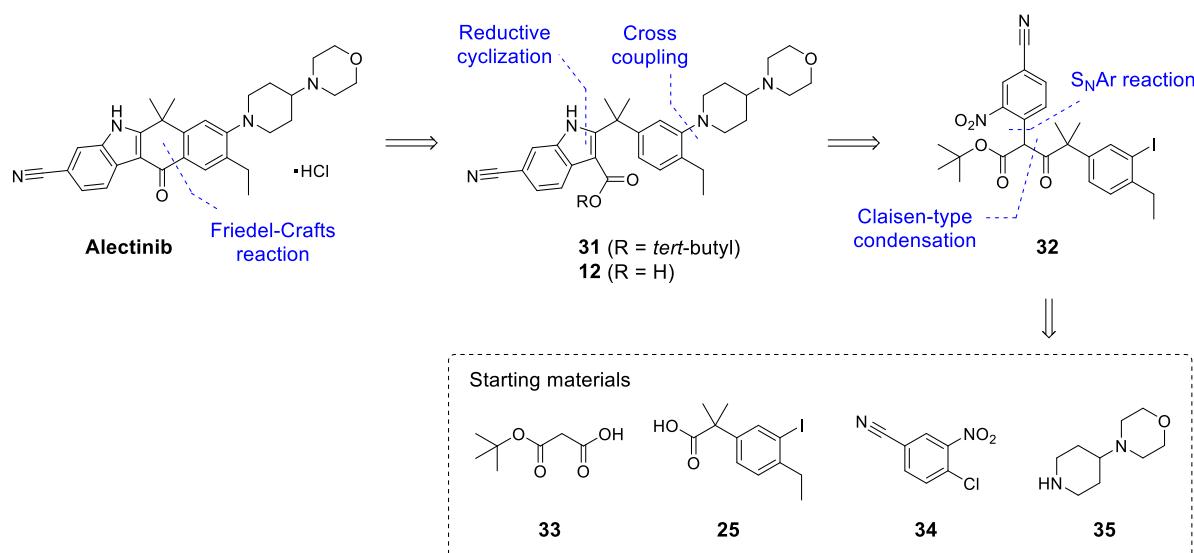
Xu, S. et al.



Scheme 10. 過去に報告された四環性インドール骨格の合成法

著者は、低い溶解度を示す四環性インドール骨格を可能な限り終盤に構築することで、晶析による除去が容易ではない同骨格を有する不純物の生成機会を最小化できると考えた。そこで、臨床試験に向けて高品質な原薬を確実に供給するため、この不純物管理の容易さを重視した合成戦略に基づき、逆合成解析を行った (Scheme 11)。四環性インドール骨格はインドールとベンゼン環がシクロヘキサンノンを介して縮環した構造を有する。インドールは先述し

たように効率的な合成法が数多く知られており、多置換ベンゼン誘導体はバルクスケールで入手性が高い。また、置換するピペリジンの効果によりベンゼン環の電子密度が増大していることに着目し、四環性インドール骨格を構築する最終段階は、インドール-3-カルボン酸の芳香族求電子置換反応とすることが望ましいと考えた。検討の結果、容易に入手可能なモノ*tert*-ブチルマロネート **33**、フェニル酢酸誘導体 **25**、4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル **34**、そして、4-モルホリノピペリジン **35**を出発物質として、ニトロアレーンの還元的環化反応でインドールを合成し、最後に分子内 Friedel-Crafts 反応で四環性インドール骨格を構築する合成ルートを設計した。



**Scheme 11.** 大量合成に向けたアレクチニブの逆合成解析

Scheme 10 に示した Xu らが報告した合成法と類似した化学変換によって構成されるが、アレクチニブを大量合成し臨床試験などの医薬品開発に用いる上では、著者が考案した合成ルートの方が合理的と評価できる<sup>vi</sup>。まず、出発物質の化合物 **25** とモノメチルマロネートから誘導される中間体 **28** のメチルインドール-3-カルボキシレート部位は、塩基性条件での脱メチル化の際に容易に脱炭酸反応が進行することが知られている<sup>29</sup>。そこで Xu らは、Eaton 試薬 (五酸化りんとメタナスルホン酸の重量比 1:10 混合物)を用いてメチル基の除去と続く環化反応を一挙に行っているが、この手法は腐食性が高い強酸を無溶媒条件下で取り扱う必要

<sup>vi</sup> Xu らが四環性インドール骨格の構築法を論文<sup>18h</sup>で報告したのは 2021 年であり、著者がアレクチニブの大量合成法の研究を行った 2010 年より遅い。更に、その論文にて、中外製薬から 2012 年に出願した第一世代大量合成法を実施例に含む特許 US20120083488A1<sup>16a</sup>を引用し、それを参考に合成を行ったと述べている。しかしながら、著者がアレクチニブの大量合成法を論文<sup>19</sup>として初めて投稿したのは 2024 年であり、Xu らの論文<sup>18h</sup>の投稿より遅いことから、Xu らの手法に対する学術的新規性について本文中で議論を行った。

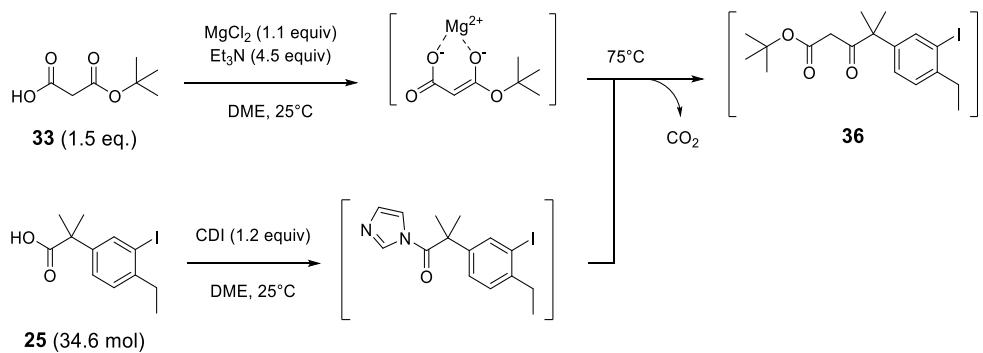
があり、大量合成に適用する上では作業上の危険性や製造設備の制約が生じる。加えて、ピペリジン部位を導入する前に四環性インドール骨格を構築しており、そのために Friedel-Crafts 反応に過酷な条件を必要とし、結果として 47%の低収率で目的物を与えた。対して著者は、Friedel-Crafts 反応前駆体 **12** のカルボキシル基の保護は、スケールアップの容易さを考慮し、穏和な酸性条件で除去可能な *tert*-ブチル基を採用した。また、Friedel-Crafts 反応に先立ってピペリジン部位を導入することによりベンゼン環の電子密度を増大させて、Friedel-Crafts 反応に穏和な条件を採用可能とした。

他の研究チームが報告した手法に見られた毒性や環境負荷の高い試薬は、反応条件や後処理条件の検討過程で網羅的に排除し、原材料に含まれないようにした。また、カラムクロマトグラフィーを使用することなく、結晶性の中間体は晶析によって単離精製した。硫酸ナトリウムなどの乾燥剤に代えて共沸脱水によって水分を除去し、また、厳密な無水条件を要する反応条件を回避した。このような工夫によりスケールアップに伴う問題を解消しながら、策定した合成戦略に基づいて大量合成法の確立を目指した。

## 第一節 交差 Claisen 型反応

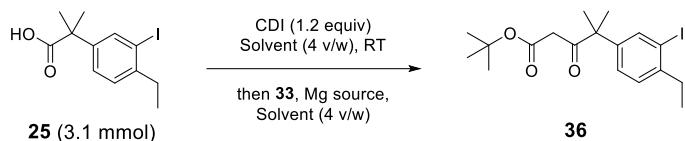
モノ *tert*-ブチルマロネート **33** とフェニル酢酸誘導体 **25** を出発物質として、交差 Claisen 型反応<sup>26</sup>により  $\beta$ -ケト *tert*-ブチルエステル **36** の合成を試みた (Scheme 12)。Table 1 に示すように、当初、化合物 **33** 及び  $^{i}\text{PrMgCl}$  から調整したマグネシウムエノラートと、化合物 **25** のカルボキシル基を 1,1'-カルボニルジイミダゾール (CDI) で活性化した化合物との反応によって、高純度で目的とする生成物 **36** を取得した (Run 1)。しかし、反応転化率が 99%に達するまで 19 時間を要するほど反応性が低く、また、高価で取り扱いに注意を要する  $^{i}\text{PrMgCl}$  の使用、そして、Volume-Time-Output<sup>vii30</sup> が大きいなどの問題から代替法を検討した。そこで、化合物 **33** と塩化マグネシウム、トリエチルアミンからマグネシウムエノラートを調製し、それを交差 Claisen 型反応に利用すると 5 時間で反応が完結した (Run 2)。油状の化合物 **36** は単離精製することなく、次工程に使用した。

<sup>vii</sup> 製造プロセスの生産効率を表す代表的な評価指標の一つ。設備容量 (m<sup>3</sup>)と製造時間 (h)を乗じて収量 (kg)で割ることで導かれ、値が大きいと生産効率が低い。



Scheme 12. 交差 Claisen 型反応による  $\beta$ -ケト *tert*-ブチルエステル 36 の合成

Table 1. 交差 Claisen 型反応の条件探索



Run	Mg source	Additive	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Conv. (%) <sup>a</sup>	Purity (%) <sup>a</sup>
1	$i\text{PrMgCl}^b$	—	THF	RT	19	99	96
2	$\text{MgCl}_2^c$	$\text{Et}_3\text{N}^c$	DME <sup>d</sup>	75	5	99	93

<sup>a</sup> Determined by HPLC analysis.

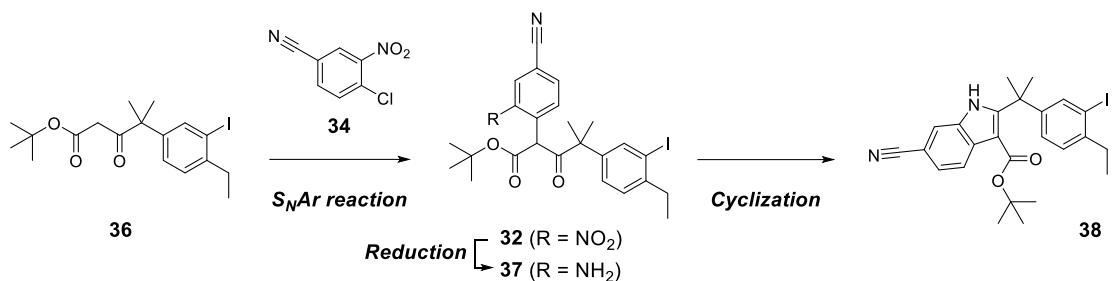
<sup>b</sup> 2.2 equiv of 33 and 4.5 equiv of  $i\text{PrMgCl}$  were used.

<sup>c</sup> 1.5 equiv of 33, 1.1 equiv of  $\text{MgCl}_2$ , and 4.5 equiv of  $\text{Et}_3\text{N}$  were used.

<sup>d</sup> Viscous insoluble material was formed when THF was used.

## 第二節 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応と還元的環化反応によるインドール合成

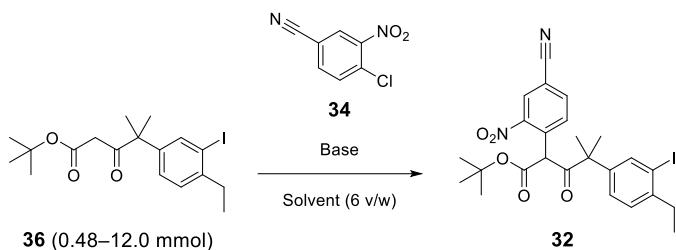
インドール 38 は、 $\beta$ -ケト *tert*-ブチルエステル 36 と 4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル 34 との  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  反応、そして、ニトロ基の還元反応と分子内脱水縮合から成る還元的環化反応により合成することを検討した (Scheme 13)。



**Scheme 13.** 還元的環化反応によるインドール 38 の合成

$S_N\text{Ar}$  反応の条件探索の結果を Table 2 に示す。THF 溶媒中で NaHMDS や KHMDS を用いると、その塩基が化合物 34 と反応し、34 を消費したために反応が殆ど進行しなかった (Run 1 及び Run 2)。また、リン酸カリウムを用いると反応転化率が 56%まで向上した (Run 3)。炭酸セシウムを用いると 90%まで反応転化率が向上し、溶媒の THF を DMF に変更すると速やかに反応が進行して反応転化率は 98%に達した (Run 4 及び Run 5)。ナトリウム *tert*-ブトキシドや炭酸ナトリウムを DMF と共に用いても十分な反応転化率を与えなかった (Run 6 及び Run 7)。以上より、Run 5 を最適条件として採用した。セシウムは他のアルカリ金属よりイオン半径が大きいため、炭酸セシウムが有機溶媒に対して高い溶解度を有していることで高い反応性を示したと考察した。

Table 2.  $S_{N}Ar$  反応の条件探索



Run	Base	Base (equiv)	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Conv. (%) <sup>b</sup>
1	NaHMDS	1.1	THF <sup>c</sup>	RT	19	7
2	KHMDS	1.1	THF <sup>c</sup>	RT	19	21
3	$K_3PO_4$	3.0	THF	RT	6	56
4	$Cs_2CO_3$	2.5	THF <sup>d</sup>	Reflux	8	90
5	$Cs_2CO_3$	2.5	DMF	50	4	98
6	$NaO'Bu$	1.2	DMF	40	3	37
7	$Na_2CO_3$	2.0	DMF	40	4	0

<sup>a</sup> 1.1 equiv of **34** was used in runs 1, 2, 4, and 5; 1.2 equiv of **34** was used in runs 3, 6, and 7.

<sup>b</sup> Determined by HPLC analysis using the ratio of the reactant and product, as no major impurities were observed except for run 5, the detailed reaction profile of which is discussed in this subsection.

<sup>c</sup> 7 v/w was used.

<sup>d</sup> 10 v/w was used.

ところが、第七節で論じる原薬製造を見据えて、この条件を用いて反応時間を延長させた実験を行ったところ、生成物 **32** の不安定性が顕在化した。Figure 5 に示したように、化合物 **36** の 6 v/w DMF 溶液と 1.2 当量の化合物 **34**、2.5 当量の炭酸セシウムを 45 °C で 8 時間攪拌して HPLC で分析したところ、純度 74%で生成物 **32** を与えると共に 3%のビアリール型の不純物 **40** が副生した。更に計 3 日間攪拌を続けたところ、生成物 **32** の純度は 65%に低下し、不純物 **40** の存在比は 7%に増加した。生成物 **32** の retro-Claisen 反応<sup>31</sup>によって化合物 **25** とモノアリール型の不純物 **39** を生成し、続いて、化合物 **39** と化合物 **34** との  $S_{N}Ar$  反応によって不純物 **40** が生じたと推定した。 $\alpha$ -アリール- $\beta$ -ケトエステルを塩基性条件に付することで retro-Claisen 反応が進行しアリール酢酸エステルを与える Parkinson らの報告<sup>32</sup>に加え、Figure 7 で示す実験で化合物 **39** が検出されていることが、この推定反応機構を支持している。

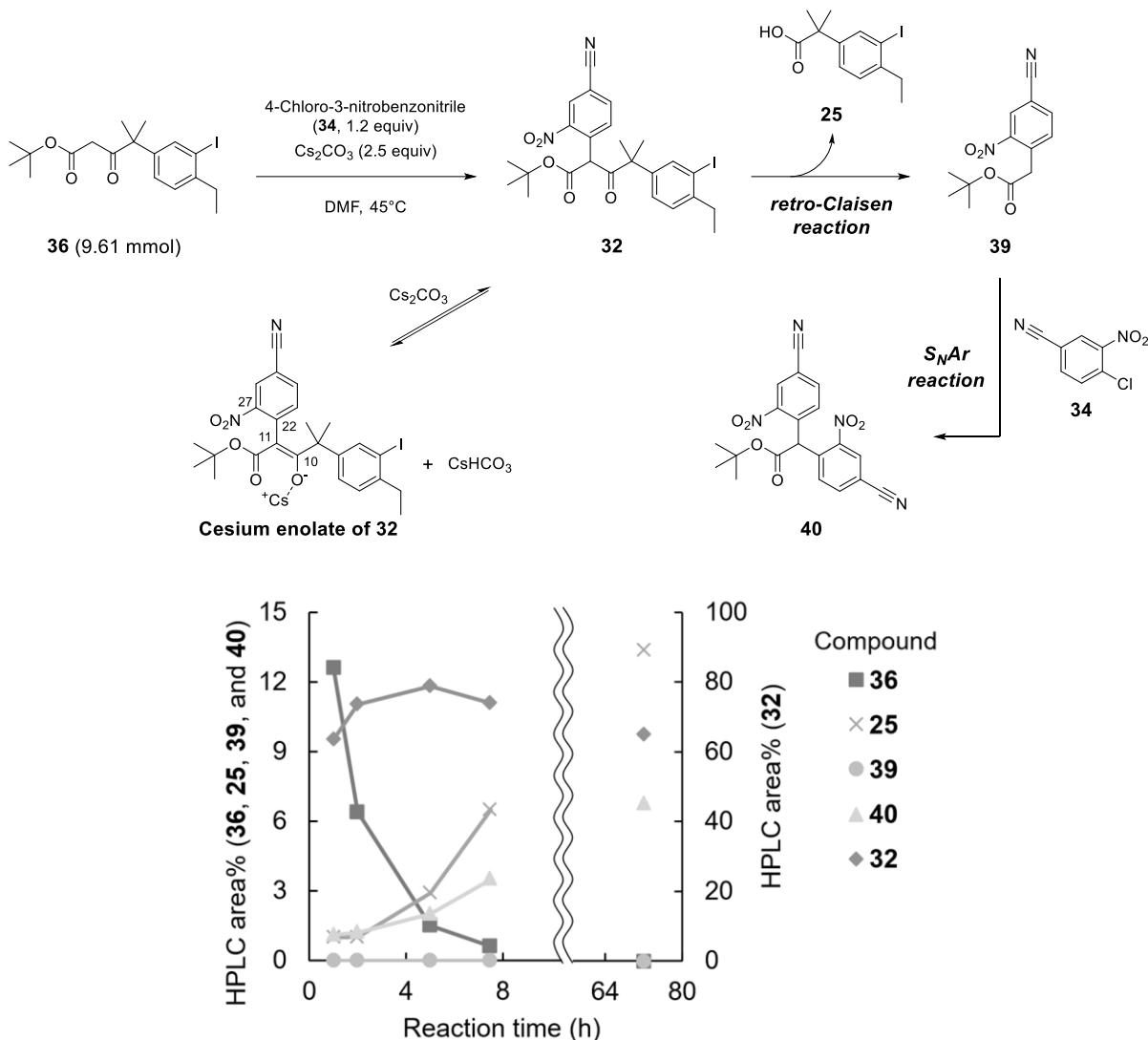


Figure 5. S<sub>N</sub>Ar 反応の経時的なプロファイル変化

製造プロセスのスケールアップに伴い、熱移動や物質移動の効率が低下し工程の進捗に長時間を要することから、中間体が不安定となる環境を経由する製法は概して堅牢性が低い<sup>7</sup>。そこで、生成物 **32** の分解に寄与する要因を明らかとし高品質な生成物 **32** を恒常的に取得する条件を見出すべく種々検討した。まず、炭酸セシウムの代わりに塩基性の低い炭酸水素セシウムを用いて同様の反応を試みたところ、炭酸セシウムを用いる条件と比較して生成物 **32** の分解が促進し、目的物 **32** に対する不純物 **40** の割合が増加した<sup>viii</sup>。この結果から、ケトン型の生成物 **32** が対応するセシウムエノラートに十分に異性化平衡が偏らないことで望まない retro-Claisen 反応が促進されたと考察した。続いて、化合物 **32** のセシウムエノラートの

<sup>viii</sup> 化合物 **36** 及び化合物 **34** (1.2 当量)、炭酸水素セシウム (4 当量)、DMF (6 v/w)を用いて 45 °C で 5 時間反応を行い、反応転化率は 69%、反応液の HPLC プロファイルは生成物 **32** 45 area%、不純物 **40** 4 area%の結果を得た。

density functional theory (DFT) 計算を行い、ニトロベンゼン部位と  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル部位において、C27–C22–C11–C10 の二面角が  $108.46^\circ$  となる配座が最安定であることが分かった (Figure 6)。この結果は、化合物 **32** が異性化する際に生じるアニオンがニトロベンゼン部位に非局在化していないことを示唆する。つまり、脱離する  $\alpha$  位プロトンの酸性度が低いため、炭酸セシウムと比較して塩基性の低い炭酸水素セシウムを用いた時に化合物 **32** の分解が促進されたと考察した。Table 2 に示した実験結果を踏まえて炭酸セシウムから他の塩基への変更は試みず、これまで述べた考察から、炭酸セシウムの量を増やすことでセシウムエノラートの存在比を向上させて生成物 **32** の分解を抑制する方策を立てた。

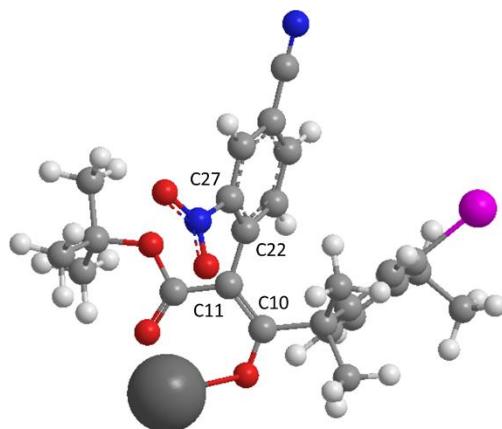


Figure 6. DFT 計算に基づく化合物 **32** のセシウムエノラートの最安定構造

そこで反応条件の最適化のため、炭酸セシウムの量を 2 当量と 2.5 当量、3 当量に、また、反応温度を  $35^\circ\text{C}$  と  $45^\circ\text{C}$ 、 $60^\circ\text{C}$  に変えた対照実験 (反応時間 2 時間)を実施し、反応液の HPLC プロファイルを比較した (Figure 7)。

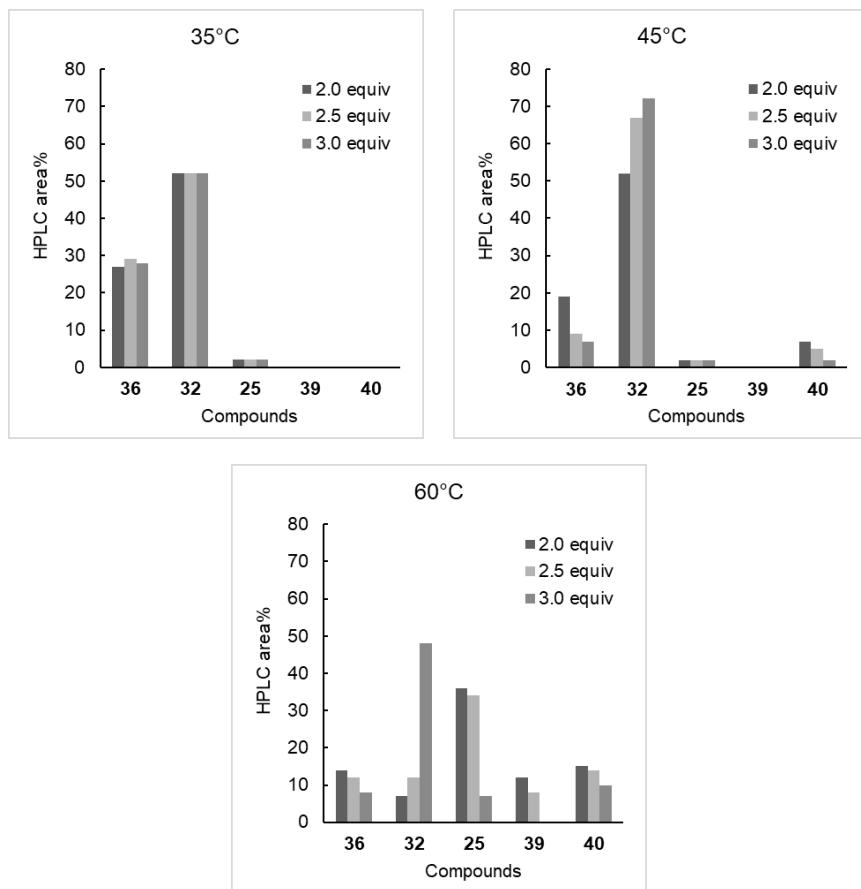
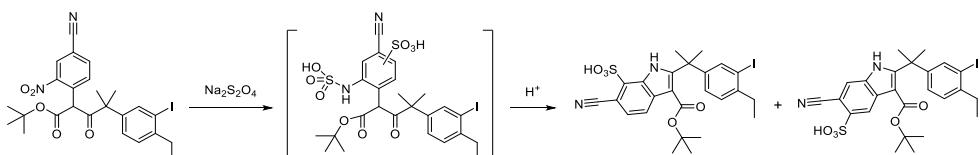


Figure 7. 炭酸セシウムの当量及び反応温度が不純物プロファイルに与える影響

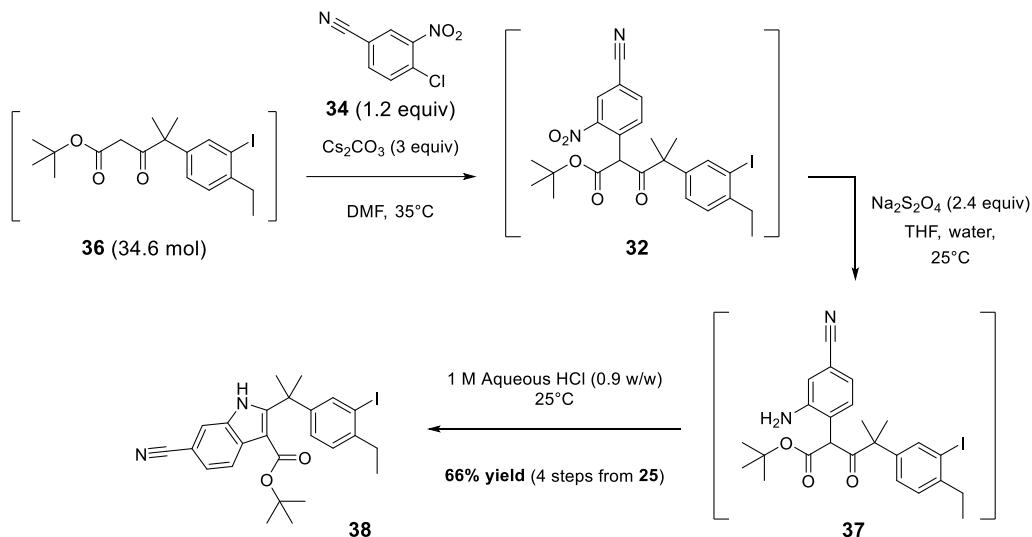
その結果、60 °C では顕著に生成物 **32** の純度が低下し、不純物 **40** が増加したが、炭酸セシウムを增量すると生成物 **32** の分解を抑制できることが明らかとなり、最終的に 3 当量の炭酸セシウムを用いて 45 °C を超えないよう 35 °C を目標に反応温度を制御する条件を採用した。

原料の化合物 **36** が消失するまで反応転化率を高めると共に、反応液の長時間の取り扱いを可能とする化合物 **32** の製造プロセスを確立した後、ニトロ基の還元反応は、化合物 **32** がヨウ素置換基を有するため亜鉛や鉄などの遷移金属の使用は避け、安価で取り扱いが容易な亜ジチオン酸ナトリウムを用いることで期待通りに反応が進行し、対応するアニリン **37**を得た<sup>ix</sup>。続いて、**37** を 1 M 塩酸で処理し分子内脱水縮合の進行したインドール **38** に変換した後、

<sup>ix</sup> この時、スルホキシル基がインドールの 5 位と 7 位に置換した化合物がそれぞれ 1 area%と 6 area%副生した。ニトロ基の還元時、亜ジチオン酸ナトリウムから生じる SO<sub>3</sub><sup>2-</sup>の求電子置換反応、つまり Piria 反応<sup>33</sup>が進行したと考えられる。これらの不純物は下流工程で除去され、原薬品質に影響しないことを確認した。



エタノールと水による結晶化により、フェニル酢酸誘導体 **25** を起点として 66%の通算収率で インドール **38** を得ることに成功した (Scheme 14)。



Scheme 14. 還元的環化反応によるインドール **38** の合成

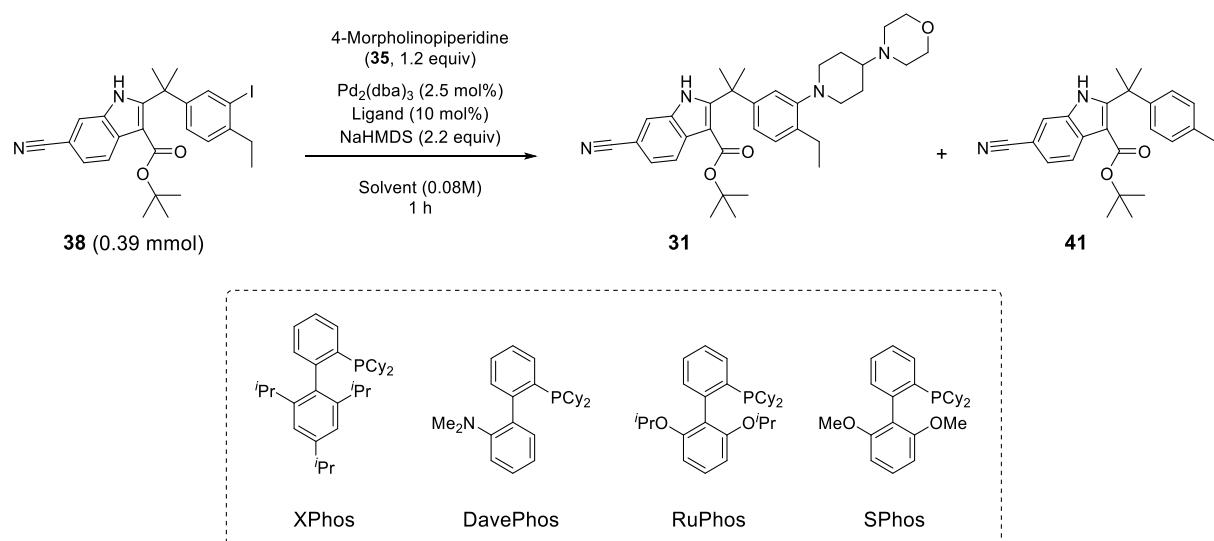
インドール **38** を与えるまでの一連の工程は、Scheme 10 に示した Xu らが報告した合成法と類似した化学変換によって構成されるが、ここまで述べたように不純物の生成メカニズムや生成因子を始めとした製造プロセスの理解を深め、スケールアップを志向して条件を洗練した。Xu らの手法は、全ての工程でカラムクロマトグラフィーによって精製を行いながらフェニル酢酸誘導体 **25** を起点として 24%の通算収率でインドール **28** を与え、実験室規模で構造活性相関研究を行うに相応しい。対して本法は、全ての工程をテレスコピングとしながらも、不純物の生成を効果的に抑制することで純度 98%という高品質なインドール **38** を通算収率 66%で与えた。逆合成解析の議論から期待した通り、アレクチニブの大量合成に適した手法を確立するに至った。

### 第三節 Buchwald–Hartwig アミノ化反応

下流工程の Friedel–Crafts 反応を有利に進行させるために、インドール **38** と 4-モルホリノピペリジン **35** とのカップリング反応によってベンゼン環の電子密度を向上させることが重要である。反応条件を選択する上では、少ない触媒量で反応を完結させることに加えて、ヨードベンゼン部位の還元反応の抑制が焦点である。まず、Buchwald–Hartwig アミノ化反応<sup>34</sup> に汎用されるビフェニルホスフィン配位子と Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> を NaHMDS と共に使用して反応条件のスクリーニングを行った<sup>35</sup> (Table 3)。その結果、XPhos を用いて THF を溶媒として反応を行うと、65 °C で 1 時間の反応転化率は 73%で、還元体 **41** に対する目的とする化合物 **31** の比

率は 0.9 であった (Run 1)。ビフェニル部位が酸素や窒素で置換された電子豊富な触媒を用いると反応性が向上し、DavePhos は 97%、RuPhos と SPhos は 100% の反応転化率に到達した (Run 2 及び Run 3、Run 4)。中でも SPhos は配位子の立体的な効果か、還元反応が抑制されて **41** に対する目的とする化合物 **31** の比率は 2.3 であった (Run 4)。反応溶媒として DME と THF の混合溶媒を用いると還元反応の抑制に効果的であった (Run 5)。反応温度を 65 °C から室温に下げても 1 時間で 100% の反応転化率に到達し、還元反応は更に抑制された (Run 6)。混合溶媒とすることで還元反応を抑制した理由については不明であるが、溶媒の僅かな極性の違いが触媒の配位能に影響し、目的物 **31** の生成と競合する還元反応の生成物量が変化したと考察した<sup>36</sup>。本反応条件は更なる最適化が必要と考えて検討を継続した。

**Table 3.** ビフェニルホスフィン配位子を用いた Buchwald–Hartwig アミノ化反応の条件探索

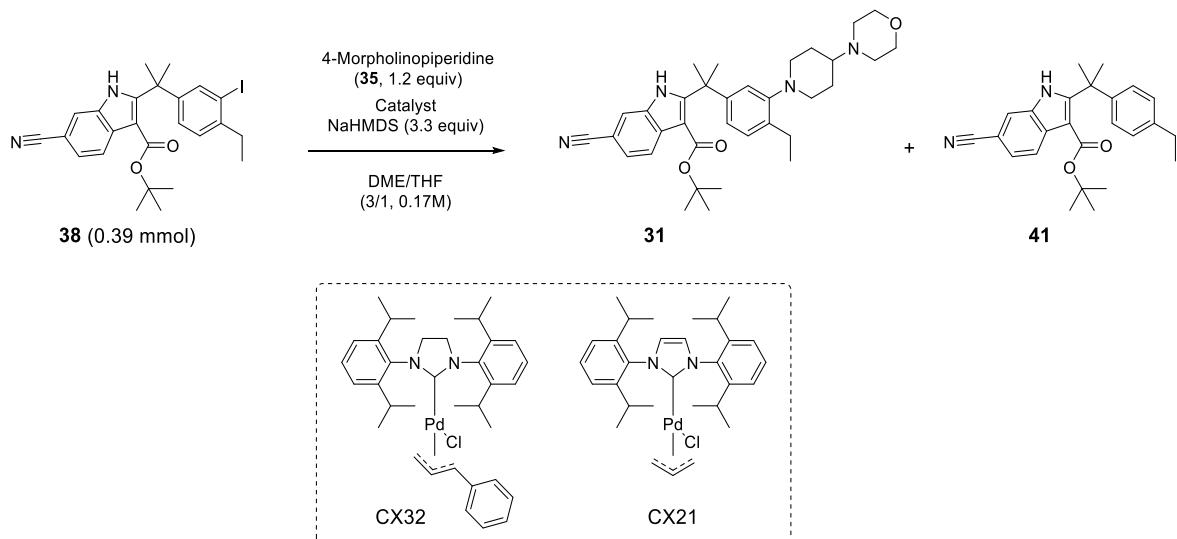


Run	Ligand	Solvent	Temp. (°C)	Conv. (%) <sup>a</sup>	Ratio ( <b>31/41</b> ) <sup>a</sup>
1	XPhos	THF	65	73	0.9
2	DavePhos	THF	65	97	1.9
3	RuPhos	THF	65	100	1.8
4	SPhos	THF	65	100	2.3
5	SPhos	DME/THF (10/1)	65	100	4.2
6	SPhos	DME/THF (10/1)	RT	100	5.9

<sup>a</sup> Determined by HPLC analysis using the ratio of the reactant and product, as no major impurities were observed except for **41**.

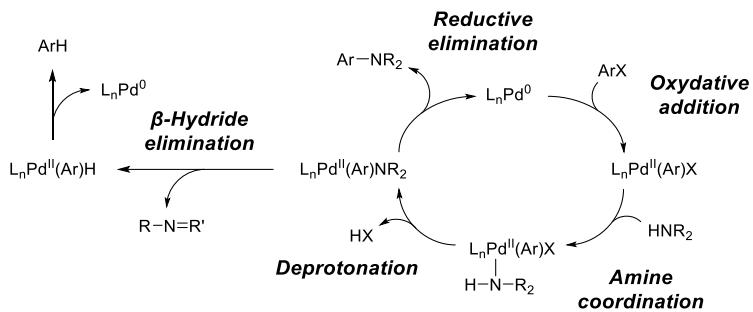
続いて、強い電子供与性と嵩高さを併せ持ち、空気中で比較的取り扱いやすく、Buchwald–Hartwig アミノ化反応に広く用いられる *N*-heterocyclic carbene (NHC)配位子を用いてスクリーニングを継続した<sup>37</sup> (Table 4)。塩基は NaHMDS、そして、溶媒は DME と THF の混合物を使用した。還元体 **41** は還元的脱離と競合する  $\beta$  水素脱離によって生じると考えられる<sup>34b</sup> (Scheme 15)。Nolan らが開発したジヒドロイミダゾール部位を有する CX32 は、室温において 5 mol% の使用で高い反応性を示したが、その電子豊富さが還元的脱離に対して不利に働くためか、副反応であるヨードベンゼン部位の還元が抑制されず、還元体 **41** が多く生成した (Run 1)。一方で、CX32 と比較して電子供与性の低いイミダゾール部位を有する CX21 を用いると顕著に還元反応が抑制された (Run 2)。興味深いことに、触媒量を 5 mol% から 2 mol% に減じると還元反応が更に抑制された。ところが、触媒量を 1 mol% に減じると反応性が低下し、それを補うために反応温度を室温から 60 °C に上げると抑制効果が減弱した (Run 3 及び Run 4)。以上の結果から、Run 3 を最適条件として採用した。

Table 4. NHC 配位子を用いた Buchwald–Hartwig アミノ化反応の条件探索



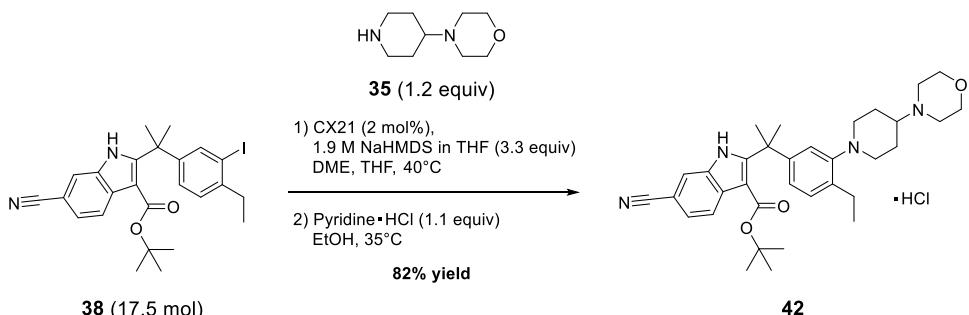
Run	Catalyst	Catalyst loading (mol%)	Temp. (°C)	Time (h)	Conv. (%) <sup>a</sup>	Ratio (31/41) <sup>a</sup>
1	CX32	5	RT	0.5	100	1.5
2	CX21	5	RT	1	100	9.0
3	CX21	2	RT	3	100	22.1
4	CX21	1	60	5	100	8.9

<sup>a</sup> Determined by HPLC analysis using the ratio of the reactant and product, as no major impurities were observed except for **41**.



**Scheme 15.** 還元体が生じるメカニズム

反応終了後、*N*-アセチル-*L*-システイン (NAC) で処理することで 71% の残留パラジウムを除去し<sup>38</sup>、そして、ピリジン塩酸塩を作用させることで化合物 **31** の塩酸塩を形成しながらアセトンとエタノールで結晶化し、収率 82% で純度 99.2% の化合物 **42** を得ることに成功した (Scheme 16)。



**Scheme 16.** Buchwald–Hartwig アミノ化反応による化合物 **42** の合成

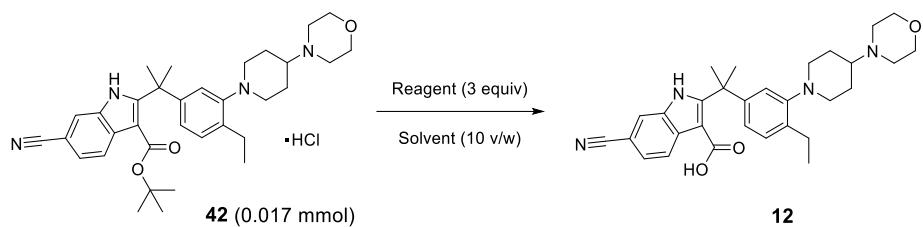
インドール **38** と 4-モルホリノピペリジン **35** との Buchwald–Hartwig アミノ化反応は、Scheme 10 に示した Xu らが報告した合成法と類似した基質並びに反応条件であるが、インドール **38** を合成する工程と同様、スケールアップに適した条件に最適化されている。Xu らの手法は、20 mol% の多量の触媒と発がん性を有するジオキサンを反応に用いる他、硫酸ナトリウムによる脱水操作を行い、目的物はカラムクロマトグラフィーによって単離精製し、その収率は 48% であった。対して本法は、触媒量を 2 mol% に減じながらも還元体 **41** の生成を十分に抑制し、晶析によって目的物を単離精製することで、高純度の化合物 **42** を収率 82% で与えた。当初の設計思想の通り、アレクチニブの大量合成に適した手法を確立するに至った。

#### 第四節 *tert*-ブチル基の除去

続いて、化合物 **42** の *tert*-ブチル基を酸性条件で除去することを試みた (Table 5)。BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O を DME と共に用いると、0 °C から室温に昇温しても反応は進行せず、トルエンを用いると

望みの反応が同じ温度で進行してカルボン酸 **12** を与えた (Run 1 及び Run 2)。反応性の向上を期待して、低いルイス塩基性と高い水素結合形成能を併せ持つ 2,2,2-トリフルオロエタノール (TFE)を溶媒として用いると 4 時間で反応が完結したが<sup>39</sup>、化合物 **12** と  $\text{BF}_3$ との錯体を形成したためか反応液が粘性の高いスラリー状を呈した (Run 3)。そこで、 $\text{TMSCl}$ を用いて *in situ* で塩化水素を発生させたところ、0 °C で 4 時間攪拌することで反応転化率が 98%に到達し、固体の析出は観察されなかった (Run 4)。塩化水素を有機溶媒の溶液として用いることも検討したが、TFE 溶液は入手が困難であり、バルクスケールで入手が容易な塩化水素の酢酸エチル溶液を TFE と共に用いると反応性が顕著に低下した (Run 5 及び Run 6)。以上の結果から、Run 4 を最適条件として採用した。

Table 5. *tert*-ブチル基除去の条件探索



Run	Reagent	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Conv. (%) <sup>a</sup>
1	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	DME	0 to RT	overnight	0
2	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	Toluene	0 to RT	overnight	100 <sup>b</sup>
3	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	TFE	0 to RT	0.5	100 <sup>c</sup>
4	TMSCl <sup>d</sup>	TFE <sup>e</sup>	0	4	98
5	TMSCl <sup>d</sup>	AcOEt/TFE (1/3) <sup>f</sup>	0	4	32
6 <sup>g</sup>	1 M HCl in AcOEt	AcOEt/TFE (1/1)	RT	overnight	0

<sup>a</sup> Determined by HPLC analysis using the ratio of the reactant and product, as no major impurities were observed.

<sup>b</sup> Viscous oil formed on the reactor wall and decarboxylation gradually proceeded.

<sup>c</sup> The reaction mixture turned into a viscous suspension as the reaction progressed.

<sup>d</sup> 1.5 equiv was used.

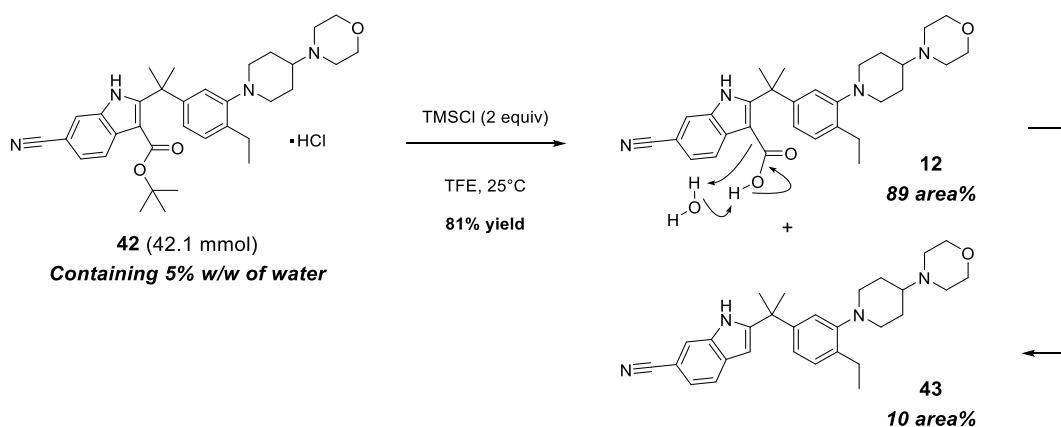
<sup>e</sup> 4 v/w was used.

<sup>f</sup> 1 v/w of AcOEt and 3 v/w of TFE were used.

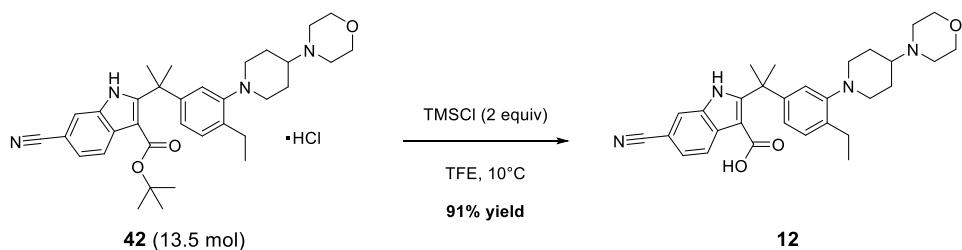
<sup>g</sup> 1 v/w of 1 M HCl in AcOEt (corresponds to 0.6 equiv of HCl), 10 v/w of AcOEt, and 9 v/w of TFE were used.

十分に乾燥した化合物 **42** を用いると目立った副反応を伴うことなく化合物 **12** を与えるが、反応液に水が存在すると化合物 **12** のインドールとカルボキシル基との間のプロトン移動を水分子が媒介して脱炭酸反応が促進し不純物 **43** を与える<sup>40</sup>。事実、水を 5%含む化合物 **42** を同様の反応に付したところ、反応液の HPLC 分析にて化合物 **12** に対して 10%の不純物 **43** が検出された (Scheme 17)。水を 1%含む化合物 **42** を用いると反応液中に 2%の不純物 **43** が検出された後、続く晶析工程で 0.2%になるまで除去された。これらの結果から、スケールアップに際しては乾燥効率が低下することを考慮し、化合物 **42** を単離して乾燥する際、残留する水分をモニタリングし、1%を下回ったことを確認してから乾燥を終了する手順を製造プロセスに実装した。反応液はアセトンで希釈した後、1 M 水酸化ナトリウム水溶液と 10%リン酸水素二カリウム水溶液を用いて塩化水素を中和することで結晶化し、収率 91%で化合物 **12** を

得ることに成功した (Scheme 18)。



Scheme 17. 脱炭酸反応による不純物 43 の生成



Scheme 18. *tert*-ブチル基除去による化合物 3 の合成

この条件を用いて、第七節で論じる原薬製造に向けて、化合物 42 を 8 g スケールで反応を行い、反応液を中和した後の攪拌時間を延長させて実験を行ったところ、中和した直後の pH 5.8 からスラリーを攪拌する間に pH が徐々に低下し、3 日間経過すると pH 5.3 に至った (Figure 8)。その後、スラリーを濾過し湿結晶を乾燥したところ、収率 71% で化合物 12 をえた。中和してから速やかに濾過を行った Scheme 18 で示す結果と比較して、20% も収率が低下した。この現象は Figure 9 に示す溶解度曲線と Figure 10 に示す pH-理論収量の相関によって理解が可能である。化合物 12 は塩基性の三級アミノ基と酸性のカルボキシル基を併せ持ち、双性イオンを形成するため、pH 7 付近で最も溶解度が低くなり、pH 6 を下回ると溶解度が向上することで大きく収率が低下する。

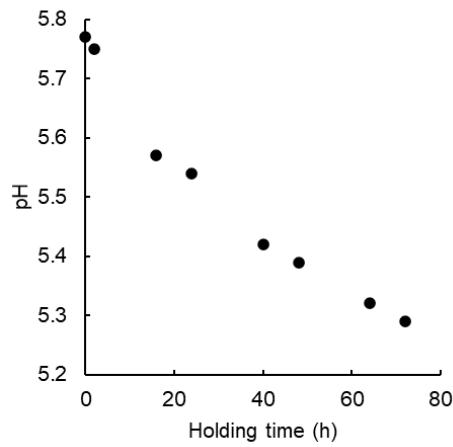


Figure 8. 晶析時の経時的な pH 変化

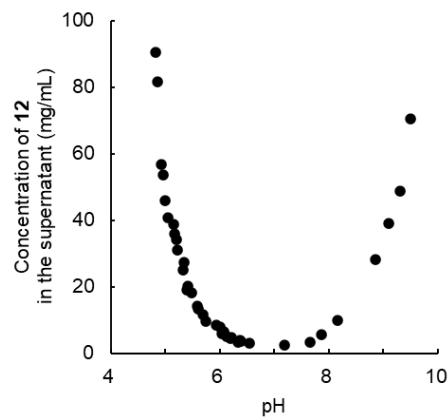


Figure 9. pH と化合物 12 の溶解度との相関

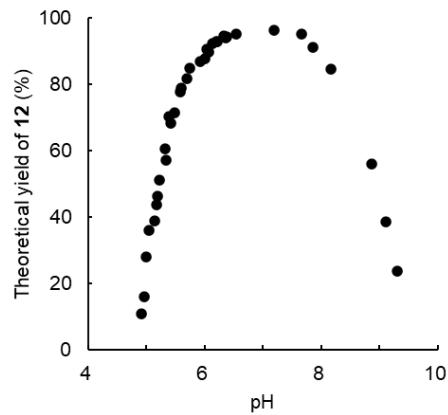
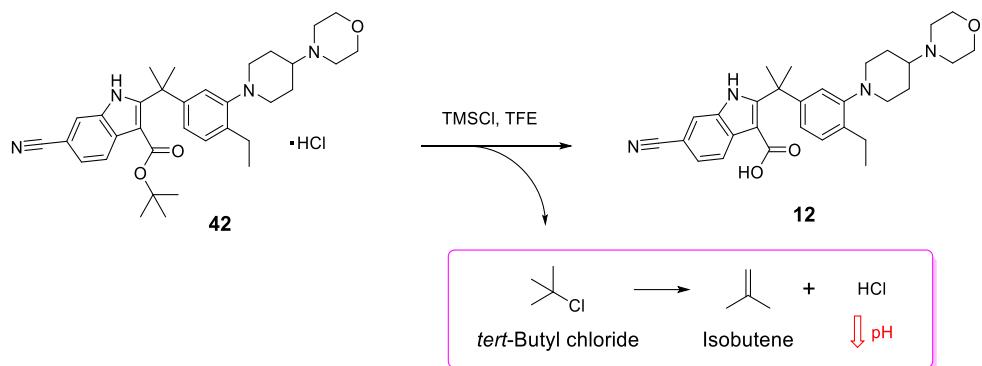


Figure 10. pH と化合物 12 の理論収率との相関

調査の結果、反応系に存在する副生成物の *tert*-ブチルクロリド量が経時的に減少することが判明した。つまり、*tert*-ブチルクロリドが徐々に分解しイソブテンを与える、同時に放出される塩化水素が原因となって pH が低下し、最終的に収率の低下を引き起こしたと推察した (Scheme 19)。この結果を受けて、恒常的な高い収率を保証するため、中和を行った後のスラリーの攪拌時間について 24 時間を上限とする管理を製造プロセスに実装した。



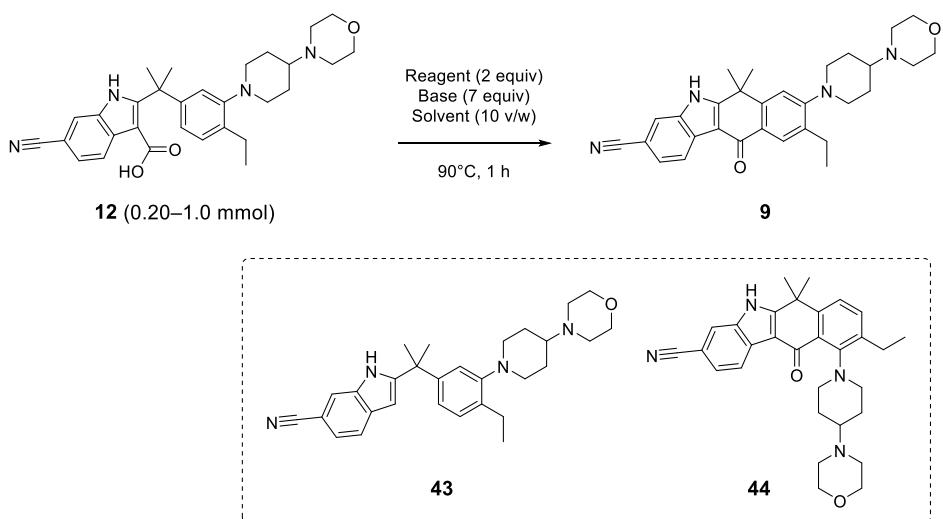
Scheme 19. pH が低下するメカニズム

## 第五節 Friedel-Crafts 反応による四環性インドール骨格の構築

続いて、カルボン酸 **12** の分子内 Friedel-Crafts 反応によって四環性インドール骨格を構築しアレクチニブのフリー体 **9** の合成に取り組んだ。先述の通り、 $\pi$  電子が広い共役平面に分布した化合物 **9** は  $\pi$ - $\pi$  スタッキング効果により有機溶媒に対して低い溶解性を示す。従って、同骨格を有する不純物の晶析による除去効果が低いと見込まれるため、それらの生成抑制が高純度の原薬を取得する上で肝要である。分子内 Friedel-Crafts 反応には望みの *para* 位と望まない *ortho* 位の 2 つの反応点が存在し、*para* 位で反応すると化合物 **9** を、*ortho* 位で反応すると不純物 **44** を与える。また、化合物 **12** は脱炭酸反応によって比較的容易に分解し不純物 **43** を生じる。そこで、高い位置選択性を実現し高純度で化合物 **9** を取得するため、嵩高さや反応性の異なる試薬を用いて慎重に反応条件のスクリーニングを行った (Table 6)。塩化チオニルを *N,N*-ジメチルアセトアミド (DMA)と共に用いると、反応性と位置選択性が共に低い結果を与えた (Run 1)。トリフルオロ酢酸無水物と共に、カルボン酸の求核性向上と副生するトリフルオロ酢酸の中和を目的に *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)を用いると位置選択性が改善したが反応性は低かった (Run 2)。一方で、ピバル酸無水物と無水酢酸は位置選択性と反応性共に良い結果を与えた (Run 3 及び Run 4)。そこで、安価で取り扱いが容易な無水酢酸を選択しスクリーニングを継続した。塩基を DIPEA から 4-メチルモルホリン (NMM)に変更すると位置選択性が低下し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU)に変更すると脱炭酸反応が促進されて不純物 **43** が増加した<sup>41</sup> (Run 5 及び Run 6)。また、溶媒を DMA から

DMF に変更すると位置選択性が低下した (Run 7)。DMSO を用いると、その高い Lewis 塩基性がインドールとカルボキシル基との間のプロトン移動を促進したためか、脱炭酸した不純物 **43** が増加した (Run 8)。Run 4 では無水酢酸を 2 当量、DIPEA を 7 当量、DMA を 10 v/w 用いていた。そこで、DMA の量を 20 v/w に増やすと僅かに **9** の純度が向上し、無水酢酸の量を 4 当量に増やすと脱炭酸体 **43** が減少した (Run 9 及び Run 10)。以上の結果から、Run 10 を最適条件として採用した。

Table 6. Friedel–Crafts 反応の条件探索



Run	Reagent	Base	Solvent	Conv. (%)	Reaction profile (%) <sup>a</sup>				para/ortho
					9	43	44		
1	SOCl <sub>2</sub>	—	DMA	83	50	3	24	2.1/1	
2	TFAA	DIPEA	DMA	52	19	26	6	3.2/1	
3	Piv <sub>2</sub> O	DIPEA	DMA	100	81	11	3	27.0/1	
4	Ac <sub>2</sub> O	DIPEA	DMA	100	84	11	3	28.0/1	
5	Ac <sub>2</sub> O	NMM	DMA	98	70	5	20	3.5/1	
6	Ac <sub>2</sub> O	DBU	DMA	100	4	85	1	4.0/1	
7	Ac <sub>2</sub> O	DIPEA	DMF	100	76	7	13	5.8/1	
8	Ac <sub>2</sub> O	DIPEA	DMSO	70	4	62	1	4.0/1	
9 <sup>b</sup>	Ac <sub>2</sub> O	DIPEA	DMA	100	86	9	3	28.7/1	
10 <sup>c</sup>	Ac <sub>2</sub> O	DIPEA	DMA	100	89	5	4	22.2/1	

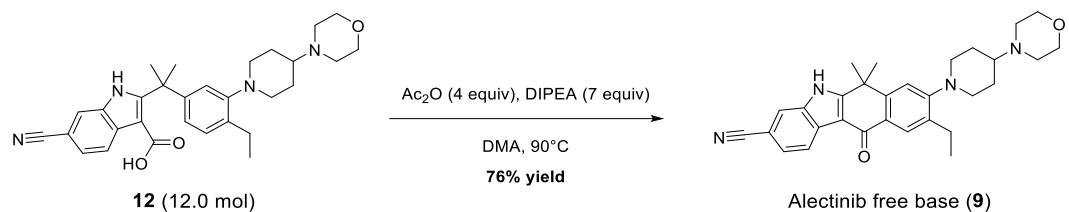
<sup>a</sup> Peak area% of each compound determined by HPLC analysis. The area% of unknown impurities are not listed in the table.

<sup>b</sup> 20 v/w of DMA was used.

<sup>c</sup> 4 equiv of Ac<sub>2</sub>O and 20 v/w of DMA were used.

反応が完結した時点では化合物 9 は部分的に結晶として析出し、メタノールと水を加えて更

に結晶の析出を促した後に単離することで、99.9%を超える高純度の化合物 **9** を収率 76%で得ることに成功した (Scheme 20)。



**Scheme 20. Friedel-Crafts 反応による化合物 **9** の合成**

## 第六節 塩酸塩の形成によるアレクチニブの合成

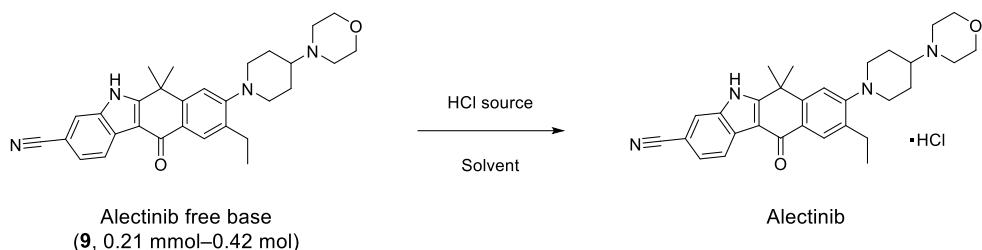
医薬品の原薬形態は、溶出プロファイルや化学的及び物理的安定性、製造適性など、幅広い要素の比較検討を経て決定される。本下らは Scheme 8 に示した手法にてアレクチニブのフリーリー **9** を合成し、非臨床試験に供した。その後、臨床試験に向けた最適な原薬形態として塩酸塩が見出されたことで、著者は化合物 **9** をその塩酸塩であるアレクチニブに変換し結晶として単離する手法を探査した。化合物 **9** とアレクチニブは共に幅広い溶媒に対する溶解性が低く、その特徴的な物性が結晶化プロセスの設計を困難にしていた。

まず、化合物 **9** を比較的溶解度の高い DMA などの非プロトン性高極性溶媒に溶解して塩酸とエタノールの混合物を滴下したところ、塩形成と並行して塩酸に含まれる水が貧溶媒として働き、急速な結晶の析出を引き起こした結果、ICH Q3C<sup>x</sup>によって規定された許容値 (DMA は 1,090 ppm、エタノールは 5,000 ppm) を超える量の溶媒が結晶中に取り込まれた (Table 7、Run 1 及び Run 2)。それと同時に、化合物 **9** が塩化水素と反応する前に析出しアレクチニブに混入するリスクを抱えていた。残留溶媒の量が許容値 (2-ブタノン (MEK) と酢酸、エタノール共に 5,000 ppm) を下回る Run 3 の条件を見出ましたが、依然として高いレベルであり、スケールアップに向けて更なる改善が望まれた。そこで、化合物 **9** の溶液を塩酸とエタノールの混合物に滴下する逆滴下法を用いることで、スラリー中の化合物 **9** の濃度を低く維持しその析出を抑制すると共に、滴下の速度を調整することでアレクチニブの過飽和度を制御し、溶媒の残留量を低減可能と考えた。検討の結果、水と 2-ブタノン、酢酸の混合溶媒で化合物 **9** を溶解した後、それを 2 M 塩酸とエタノールの混合物に対して 60 °C を維持しながら滴下することで塩酸塩を形成した。続いて 20 °C に冷却し、エタノールを加えて結晶の析出を促した後に単離することで、アレクチニブを収率 87%で得ることに成功した。残留溶媒

<sup>x</sup> ICH (医薬品規制調和国際会議, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)が提唱する医薬品残留溶媒に関するガイドライン

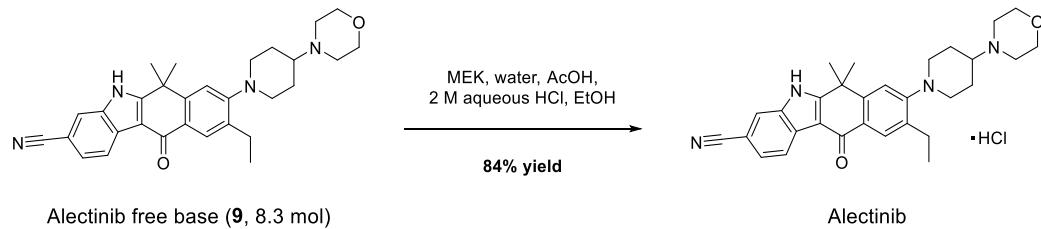
の量は許容値を十分に下回っていた (Run 4)。化合物 **9** 8.3 mol スケールで合成を行ったところ、Table 7 で行った 0.42 mol スケールでの実験結果を再現し、84%収率でアレクチニブを得た (Scheme 21)。

Table 7. 塩酸塩化とアレクチニブの晶析条件の探索



Run	Solvent (v/w)	HCl source (v/w)	Temp. (°C)	Yield (%)	Residual solvents (%)
1	DMA (23)	2 M HCl aq. (1.2) EtOH (25)	65 to RT	84	DMA: 2.8 EtOH: ND
2	EtOH (20)	2 M HCl aq. (6) EtOH (10)	60 to RT	83	EtOH: 0.73
3	MEK (10) Water (3.5) AcOH (3)	2 M HCl aq. (2) EtOH (30)	60 to 20	88	MEK: 0.39 AcOH: 0.33 EtOH: ND
4 <sup>a</sup>	MEK (10) Water (3.5) AcOH (3)	2 M HCl aq. (2) EtOH (30)	60 to 20	87	MEK: 0.17 AcOH: 0.08 EtOH: 0.16

<sup>a</sup> Inverse addition method was applied.

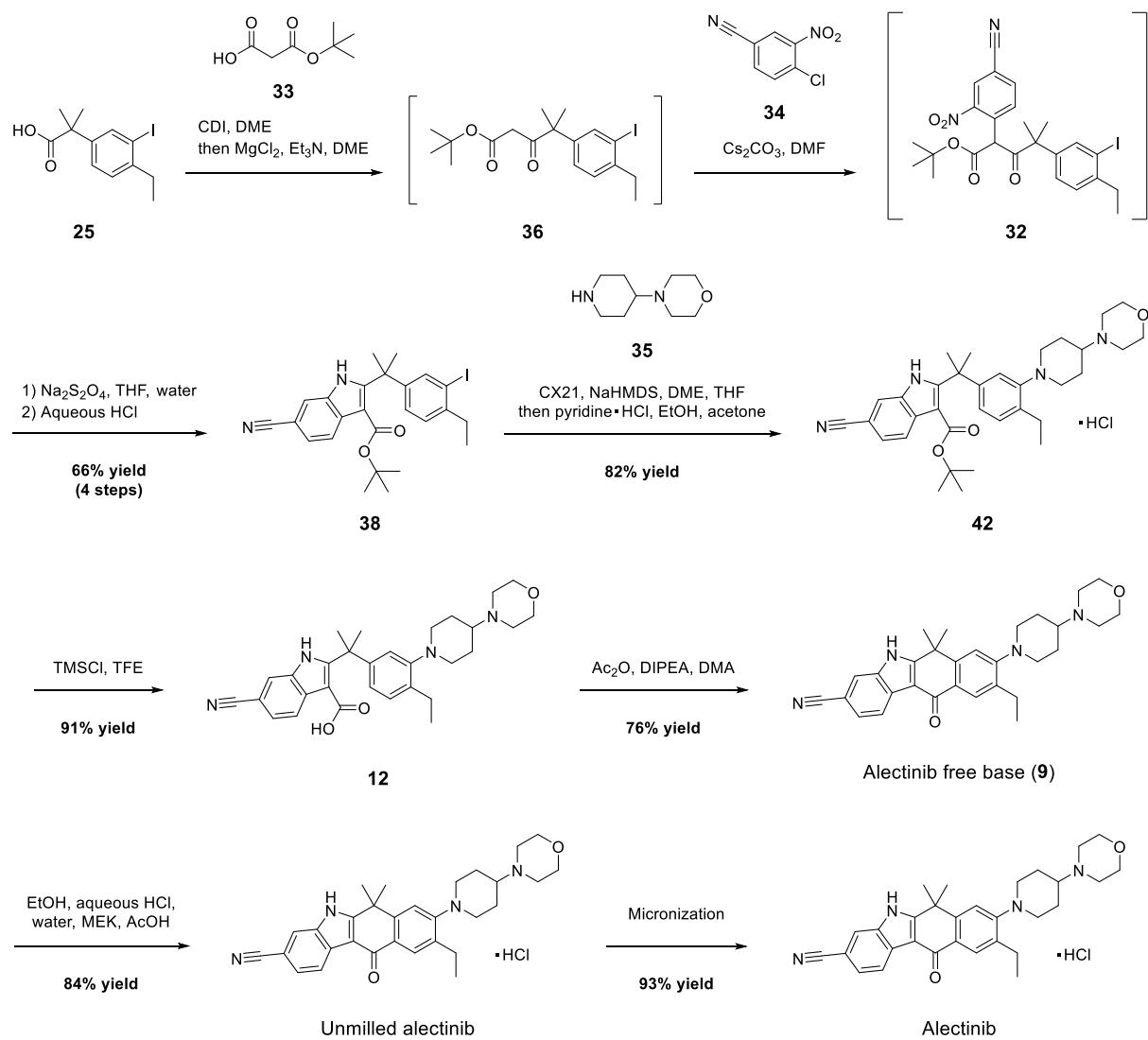


Scheme 21. 塩酸塩の形成によるアレクチニブの合成

## 第七節 アレクチニブの製造

著者は、市販のフェニル酢酸誘導体 **25** を出発物質として、化学変換を伴う 7 工程と塩酸塩化、続く粉碎の計 9 工程でアレクチニブを得る第一世代大量合成法を開発した。期待する溶

出プロファイルを実現するため、得られたアレクチニブは、ジェットミルを用いて粉碎した上で製剤の製造工程に供した。本法は、安価で入手性が高い出発物質や試薬を採用すると共に、スケールアップが困難な反応条件や操作を排除し、穏和な条件下で効率的な四環性インドール骨格の構築が可能である他、高い収率と品質でアレクチニブを合成できるという既知合成法には無い特徴を有する。更に、本法を用いて GMP 管理下にて製造を行い、3.6 kg (6.9 mol)のアレクチニブを総収率 29%で取得することに成功した (Scheme 22)。原薬の品質は極めて高く、99.9%を超える純度を有し、残留溶媒を始めとして全ての品質規格を満たした。この結果から、アレクチニブ並びに同様の四環性インドール骨格を有する生物活性化合物の製造法としての実用性を初めて実証した。



Scheme 22. アレクチニブの第一世代大量合成法

## 第二章 NTRK 阻害剤 CH7057288 の大量合成法開発

神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体 (NTRK)融合遺伝子は、トロポミオシン受容体キナーゼ (TRK)融合タンパクをコードする NTRK 遺伝子と ETV6 などの他の遺伝子が、染色体の逆位や転座によって融合した異常な遺伝子であり、NTRK 融合遺伝子は大腸がんや肺がんなど多彩な固形癌や腫瘍で稀に認められる<sup>42</sup>。NTRK 融合遺伝子から TRK 融合タンパクが生じると、恒常的に細胞の増殖を促進するシグナル伝達経路が活性化し、原発部位に関わらず癌細胞の異常増殖や生存延長を引き起こす<sup>43</sup>。中外製薬は、NTRK 融合遺伝子を有するがんを標的とした有望な治療薬として TRK 融合タンパクに対し高選択性かつ高阻害活性を有する CH7057288 を創製した (Figure 11)<sup>20</sup>。

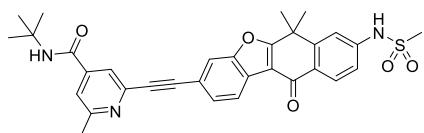
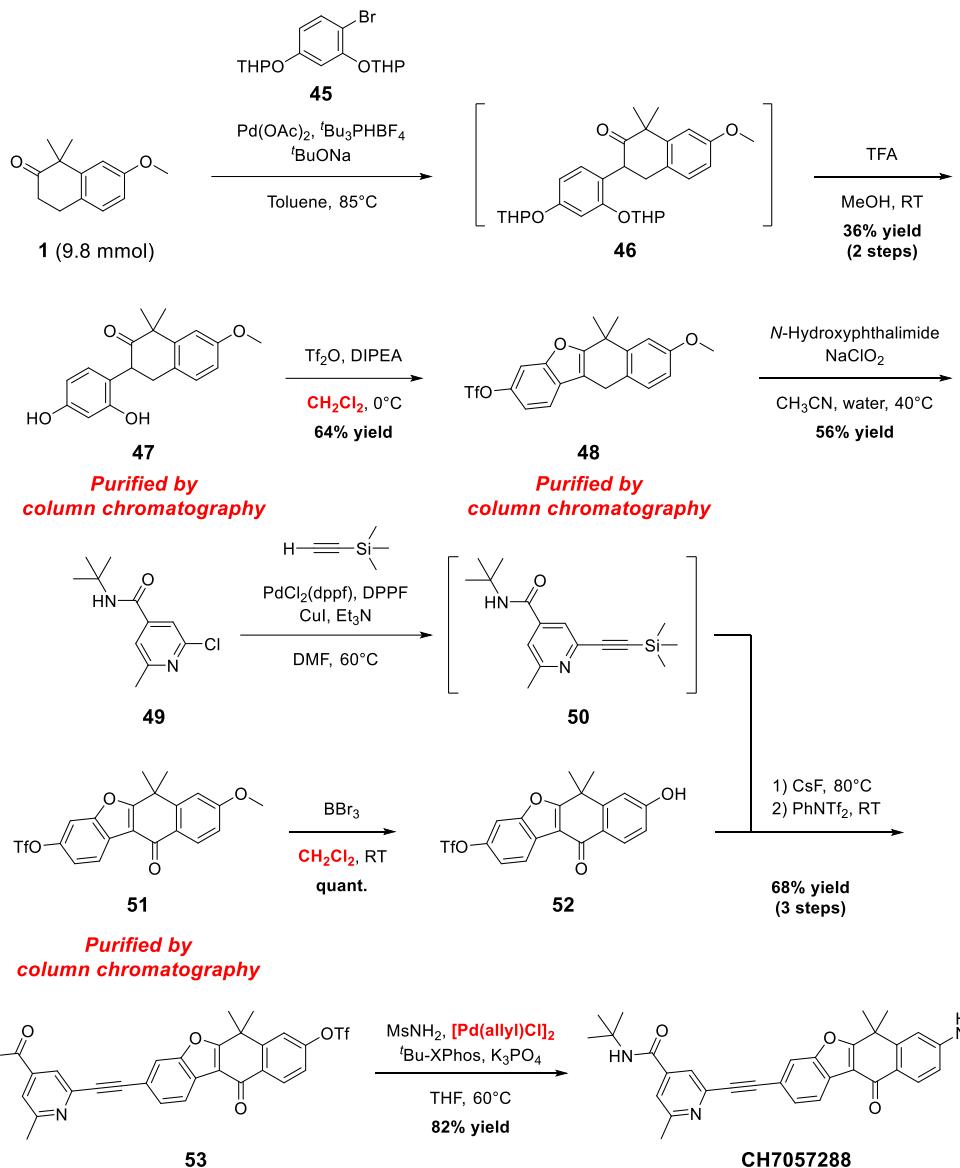


Figure 11. CH7057288 の分子構造

伊藤らは、まず、2-テトラロン誘導体 **1** から合成した *ortho*-ヒドロキシベンジルケトン誘導体 **47** の分子内脱水縮合により四環性ベンゾフラン骨格を構築し、続いて、周辺の官能基を変換することで CH7057288 を合成し、創薬研究を行った<sup>20,21</sup> (Scheme 23)。この手法は、Scheme 8 に示した木下らが報告した手法とその設計思想が類似しており、大スケールで原薬を製造する上では、1) 化合物 **48** と **52** の合成におけるジクロロメタンなどの環境負荷の高い試薬の使用、2) カラムクロマトグラフィーによる精製、3) 最終工程での毒性の高いパラジウムの使用といった幾つかの問題を有していた。更に、総収率は化合物 **1** を起点とした 8 工程で 7% であり大幅な改善が望まれた。



Scheme 23. 伊藤らが報告した CH7057288 の合成法

CH7057288 はベンゾフランを含むユニークな四環性骨格とイソニコチニアミド部位がアセチレンによって連結された構造を持ち、その合成には連続的な薬頭反応が有効と考えられた。但し 2 位がハロゲン化されたイソニコチニアミド誘導体は比較的入手が容易である一方、CH7057288 の四環性ベンゾフラン骨格の合成例は伊藤らが報告した手法<sup>20,21</sup>を除いて報告がない。ベンゾフランは原薬を含む生物活性物質の他、高分子材料や染料にしばしば含まれる部分構造であり、その合成法は過去に数多く報告されている<sup>22</sup>。遷移金属を用いない典型的な手法としては、*ortho*-ハロベンジルケトンの分子内  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  反応 (Method A)<sup>22d</sup> や、*ortho*-ヒドロキシベンジルケトンの分子内脱水縮合 (Method B)<sup>22e</sup>、*ortho*-アセチルフェノキシ酢酸、若しくは、そのエステルの脱炭酸を伴う分子内環化反応 (Method C)<sup>22f</sup>、フェノキシアルカノンの

分子内  $S_EAr$  反応 (Method D)<sup>22g</sup> が挙げられる (Figure 12)。分子間反応を含めると、ベンザイソとプロパルギルアルコールによる Claisen 転位を経る手法 (Method E)<sup>22h</sup> や、*ortho*-アセチルフェノールと酸塩化物による分子内 Wittig 反応を経る手法 (Method F)<sup>22i</sup>、*ortho*-アルケニルフェノールとアルデヒドのエン反応を経る手法 (Method G)<sup>22j</sup>、若しくは、ベンゾキノンとアセタールによる Michael 付加反応を経る手法 (Method H)<sup>22k</sup> が代表的な報告例として挙げられる。更に、近年はパラジウムや銅、ニッケル、ロジウム、金、銀、ルテニウムといった遷移金属を用いたベンゾフラン合成法の研究が精力的になされ、様々な手法が報告されている<sup>22b</sup>。

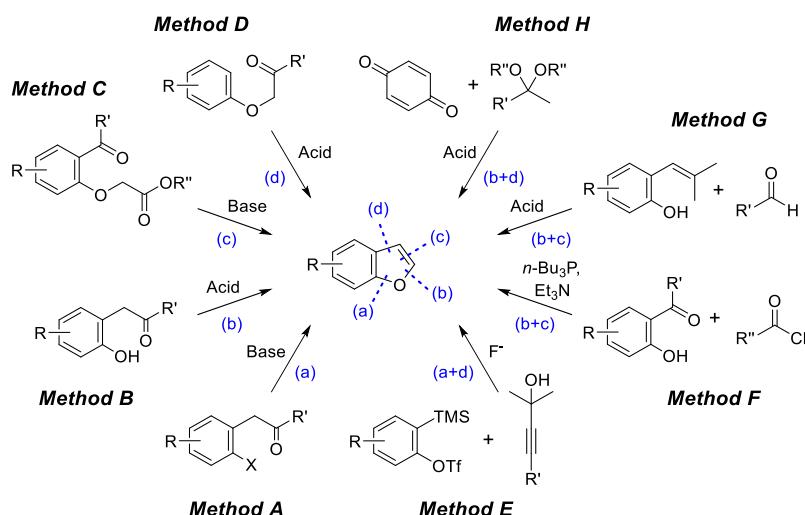
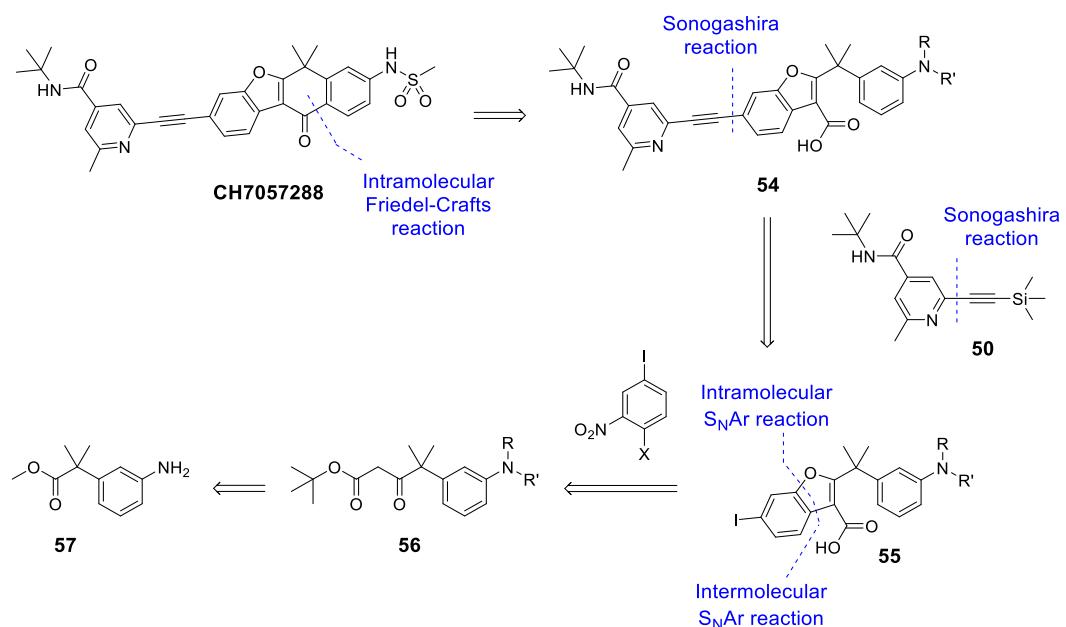


Figure 12. 遷移金属を用いない代表的なベンゾフラン合成法

CH7057288 の構造的な特徴を鑑みると、ベンゾフランの 2 位に四級炭素、そして、3 位にカルボニル基を有するため、Figure 12 の Method C および Method D、Method F、Method G、Method H に該当する変換を応用した結合(c)及び結合(d)を切断する逆合成は、その基質の合成やベンゾフランを構築する難易度が高いと想定された。Figure 12 の Method E に該当するアルキンを用いる分子間反応も同様にベンゾフラン上に必要な置換基の導入が困難であった。また、菌頭反応によってベンゾフラン上にアルキニル基を導入する構想から、菌頭反応とベンゾフラン合成で同時に反応する複数の脱離基を有する基質を用いた場合、副生成物を生じる懸念が生じるため、遷移金属を用いる手法は選択しなかった。このような背景から、CH7057288 の合成では、Figure 12 の Method A および Method B に該当する結合(a)若しくは結合(b)を切断する逆合成解析から四環性ベンゾフラン骨格の効率的な合成法を見出すこととした。CH7057288 が開発候補化合物として採択された後、著者は FIH 試験で使用する原薬の供給に向けて、伊藤らが報告した手法とは異なる方法論による大量合成法の開発を急いだ。

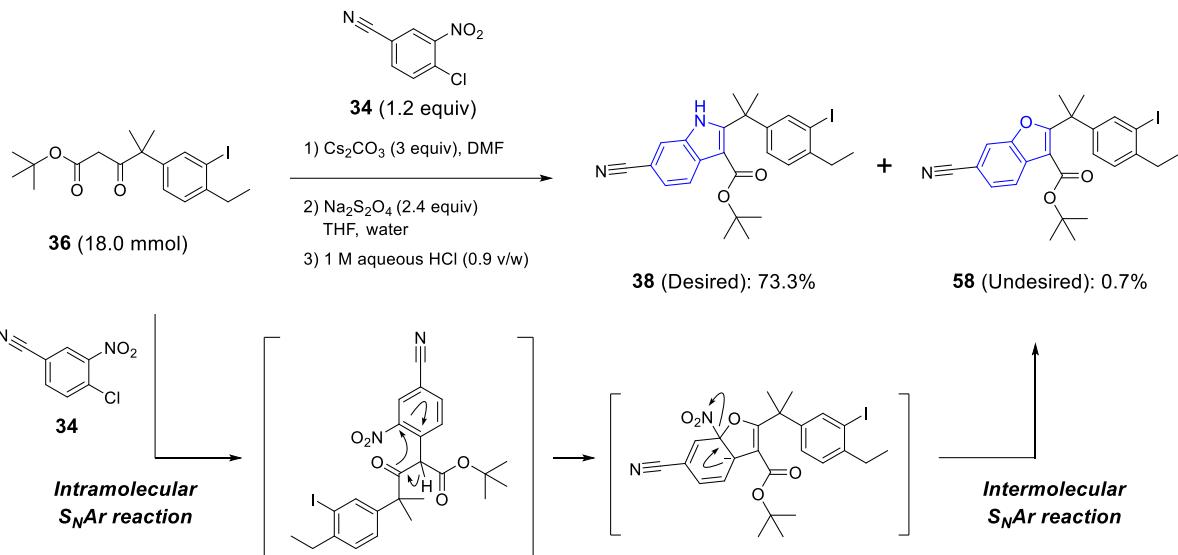
合成戦略の検討にあたり、CH7057288 と第一章でその大量合成法の開発について論じたア

レクチニブとの間で、それらの主要骨格がベンゾフランとインドールの部分的な違いを除き構造的に類似していることに着目した。そこで、短期間で堅牢性の高い CH7057288 の製法を確立する必要性から、製造実績や周辺情報が豊富なアレクチニブの大量合成法を応用することにした。即ち、*ortho*-ハロニトロアレーンのハロゲン原子とニトロ基の両方を脱離基として利用する  $\beta$ -ケトエステル **56** との連続的分子間-分子内  $S_NAr$  反応によりベンゾフラン **55** を合成した後、連続的な菌頭反応によりアセチレンを介してイソニコチニアミド部位を連結し、最後に分子内 Friedel-Crafts 反応によって四環性ベンゾフラン骨格を構築する戦略である (Scheme 24)。



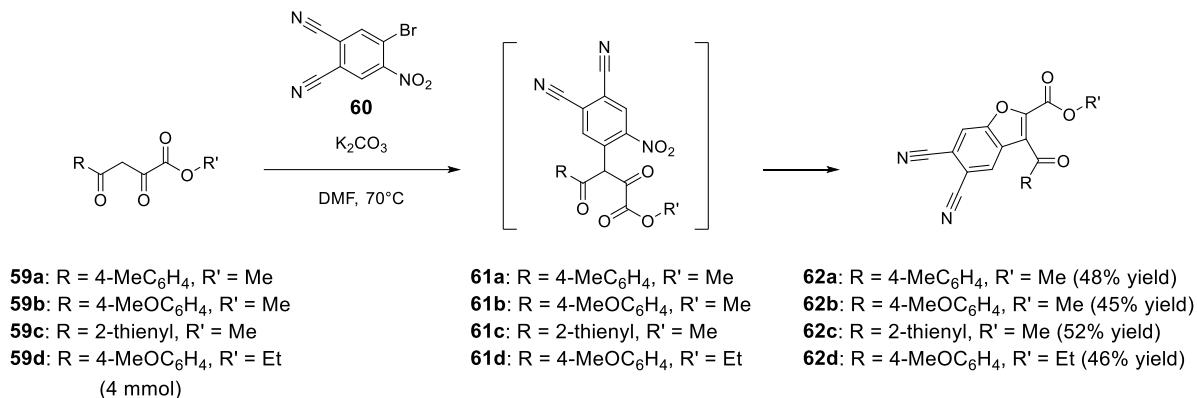
Scheme 24. スケールアップに向けた CH7057288 の逆合成解析

この合成戦略は、アレクチニブの大量合成法開発の過程で、 $\beta$ -ケト *tert*-ブチルエステル **36** からインドール **38** を合成する際、ニトロ基が脱離基として働くことでベンゾフラン骨格を有する不純物 **58** が僅かに生成した実験事実に着想を得たものである (Scheme 25)。つまり、この副反応を促進する条件を見出し主反応とすれば、アレクチニブと共にした合成ルートの設計思想に基づき CH7057288 が合成可能と考えた。



Scheme 25. アレクチニブの合成研究で観察されたベンゾフラン型不純物

ハロゲンとニトロ基を識別し、位置選択的且つ連続的な分子間-分子内  $S_{N}Ar$  反応によりベンゾフランを合成する手法は Filimonov らによって報告されている (Scheme 26)<sup>44</sup>。しかし、この手法は収率が中程度で、4-ブロモ-5-ニトロフタロニトリルと 4-アリール-2,4-ジオキソ酷酸エステルを基質とするためベンゾフラン上の置換基の制限があり、CH7057288 の合成に適用できない。



Scheme 26. Filimonov らのベンゾフラン合成法

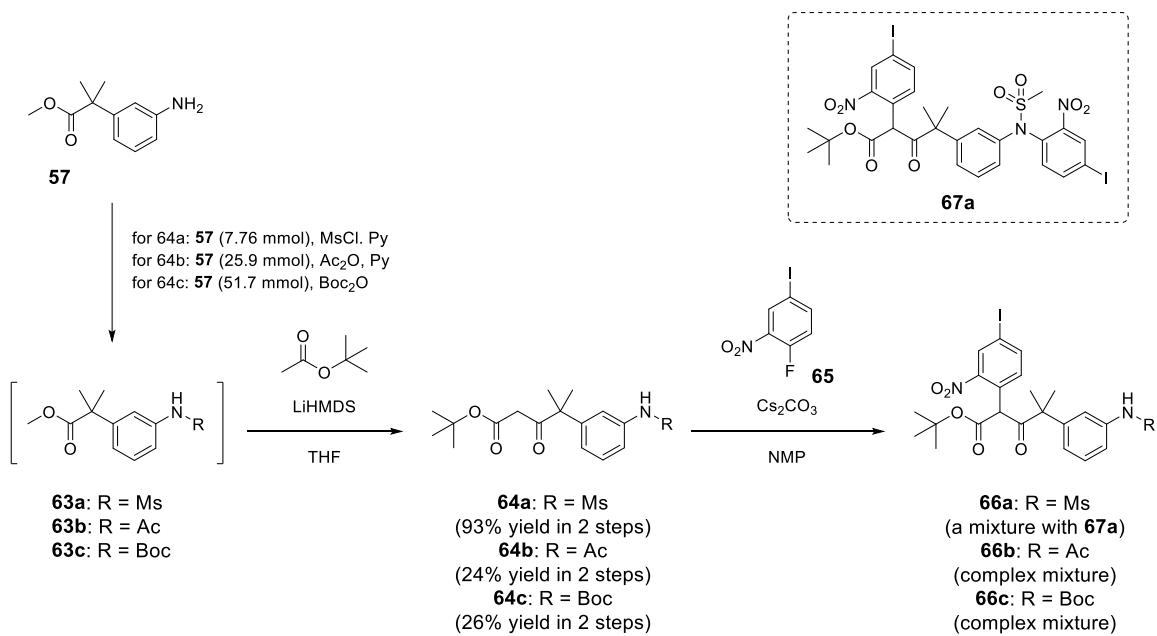
*ortho*-ハロニトロアレーンと  $\beta$ -ケト *tert*-ブチルエステルを用いる著者の手法は、CH7057288 の合成への適性に加え、共通の基質を用いてインドールとベンゾフランの作り分けを可能とする。更に、インドール若しくはベンゾフラン上のカルボキシル基を足掛かりとして隣接する縮合環を構築する容易さから、多環式ヘテロ環骨格を有する幅広い原薬の大量合成を可能

とする有用な手法といえる。

## 第一節 交差 Claisen 反応と連続的分子間-分子内 $S_NAr$ 反応によるベンゾフラン合成

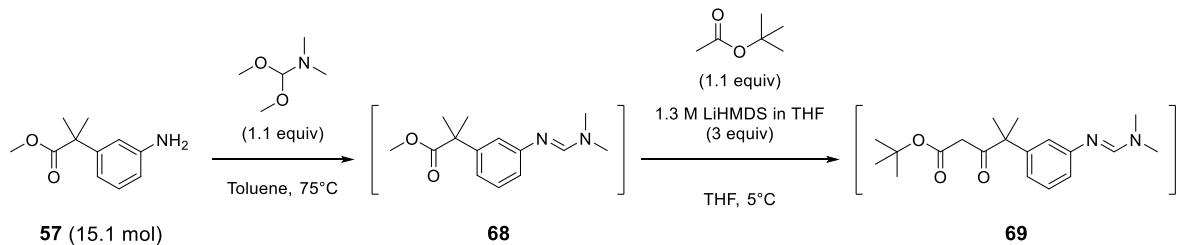
アニリン誘導体 **57** を出発物質として、アニリン窒素の保護と、酢酸 *tert*-ブチルとの交差 Claisen 反応により  $\beta$ -ケトエステル **69** の合成を試みた。条件探索において、最も注意を要したのはアニリン窒素上の保護基の選択である。Scheme 27 には、アニリン誘導体 **57** のアミノ基をメタンスルホニル基とアセチル基、Boc 基で保護した化合物 **63a** と **63b**、**63c** を用いて交差 Claisen 反応と続く  $S_NAr$  反応を検討した結果を示した。メタンスルホニル基で保護した化合物 **63a** を酢酸 *tert*-ブチルとの Claisen 反応により化合物 **64a** に変換した後、化合物 **65** との  $S_NAr$  反応を行った結果、生成物 **66a** を与えたものの、**66a** のアニリン窒素と化合物 **65** が過剰に反応しジアリールアニリン体 **67a** を副生した。また、アセチル基や Boc 基で保護した化合物 **63b** および **63c** を用いて同様の変換を試みたが、 $S_NAr$  反応の結果、生成物 **66** を含む複雑な混合物を与えた<sup>xi</sup>。化合物 **64a-c** のアニリン窒素上に求核性を有する非共有電子対が存在する他、エノール化を経て O-アリール化が進行する可能性があるなど、化合物 **65** が反応し得る複数の反応点を有することが反応プロファイルを複雑にした原因と考察した。

<sup>xi</sup> **64a** (50 mg)の NMP (10 v/w) 溶液に対して **65** (1.05 当量) 及び  $Cs_2CO_3$  (3 当量) を室温で作用させると、反応液は **66a** 43% と **67a** 36% の HPLC プロファイルとなった。**64b** (100 mg) の NMP (10 v/w) 溶液に対して **65** (1.05 当量) 及び  $Cs_2CO_3$  (3 当量) を室温で作用させると複雑な混合物を与えた。**64c** (339 mg) の NMP (5 v/w) 溶液に対して **65** (1.2 当量) 及び  $Cs_2CO_3$  (3 当量) を室温で作用させると複雑な混合物を与えた。



**Scheme 27.** アニリン窒素上の保護基の検討

これらの結果を踏まえて、アニリン窒素上の全ての反応点をマスク可能なアミジンを保護基として選択し検討を行った。まず、化合物 **57** をトルエンに溶解し *N,N*-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (DMF-DMA) 存在下で 75 °C に加熱することでアミジン部位を有する化合物 **68** に変換し、続いて、酢酸 *tert*-ブチルと LiHMDS を用いる交差 Claisen 反応により  $\beta$ -ケトエステル **69** を合成した (Scheme 28)。化合物 **69** は単離精製することなく、次工程に使用した。

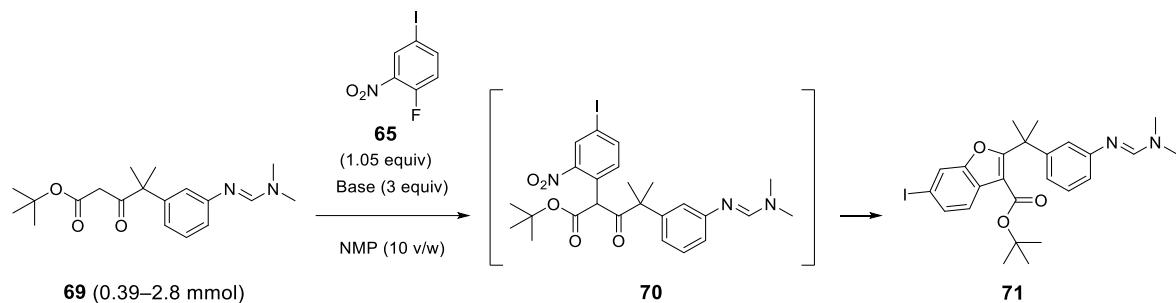


**Scheme 28.** 交差 Claisen 反応による  $\alpha$ -アリール- $\beta$ -ケトエステル **69** の合成

$\beta$ -ケトエステル **69** と化合物 **65**、そして、炭酸セシウムを用いて NMP 中で分子間  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  反応を行ったところ、Scheme 27 で検討した保護基で観察された副反応を抑制し、望みの  $\alpha$ -アリール- $\beta$ -ケトエステル **70** を与えた。それを単離することなく、化合物 **70** のニトロ基を脱離基とする分子内  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  反応によりベンゾフラン骨格の合成を試みた。直前の分子間  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  反応が進行することで生じるセシウムエノラートを続く分子内  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  反応にそのまま利用し、連続

する二つの  $S_NAr$  反応を one-pot で行うことを検討した (Table 8)。分子間  $S_NAr$  反応の反応液を 40 °C で継続して攪拌したところベンゾフラン 71 を与えたが反応速度が低かった (Run 1)。そこで、反応液を 100 °C に昇温すると望みの反応が選択的に進行し、2 時間で原料が完全に消失した (Run 2)。炭酸セシウムの代わりに炭酸カリウムを用いると、二段階目の分子内  $S_NAr$  反応を完結させることができず (Run 3)、Run 2 を最適条件として採用した。

Table 8. 連続的分子間-分子内  $S_NAr$  反応の条件探索



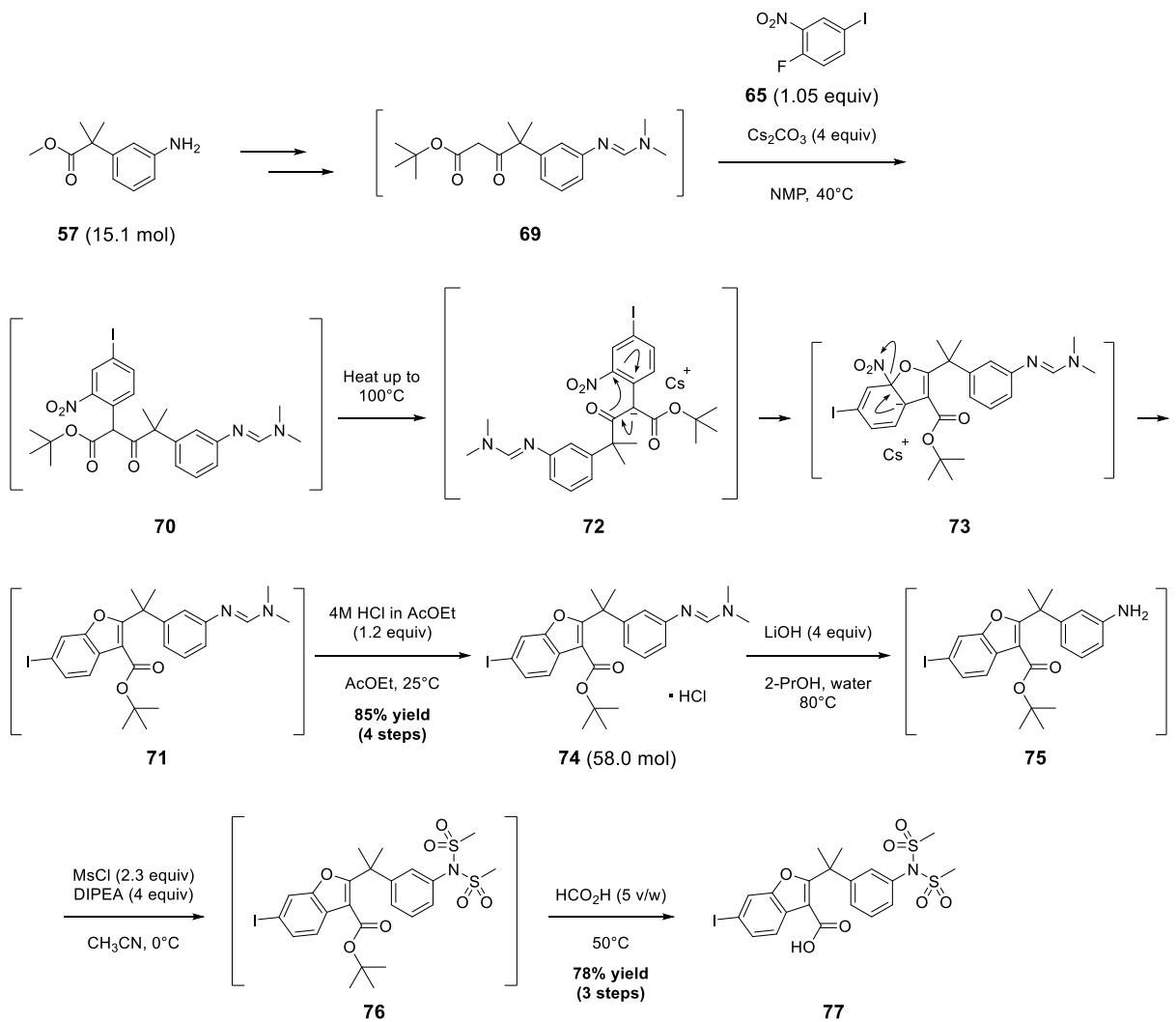
Run	Base	Temp (°C)	Time (h)	Reaction profile (%) <sup>a</sup>		
				69	70	71
1	$Cs_2CO_3$	40	22	—	91	3
2	$Cs_2CO_3$	100	2	—	—	100
3	$K_2CO_3$	80 to 100 <sup>b</sup>	9	—	29	71

<sup>a</sup> Peak area% of each compound determined by HPLC analysis.

<sup>b</sup> Reacted for 8 h at 80 °C and for 1 h at 100 °C.

–: Not detected.

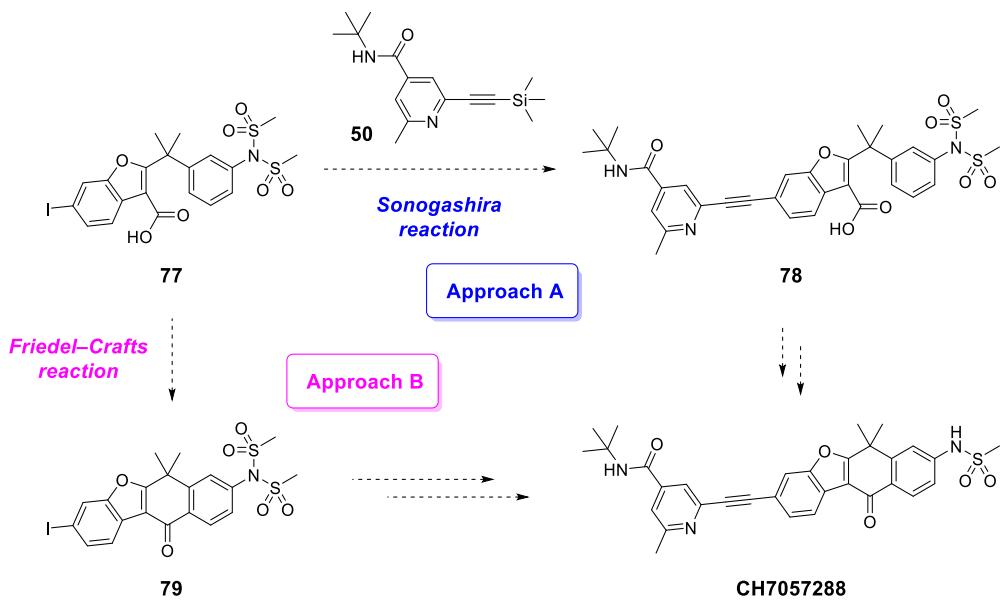
反応の後処理を行った後、酢酸エチル中で塩酸を作用させて化合物 71 を塩酸塩として結晶化し、アニリン誘導体 57 を起点として 85%の通算収率で化合物 74 を得た。続いて、化合物 74 は含水 2-プロパノール中で水酸化リチウムを作用させてアミジン部位を脱保護しアニリン誘導体 75 に変換した。更に、塩化メタンスルホニルを用いたジメシリ化とギ酸を用いた *tert*-ブチル基の除去を行った後、酢酸エチルを溶媒とする結晶化により、化合物 74 を起点として 78%の通算収率でカルボン酸誘導体 77 を得ることに成功した (Scheme 29)。



Scheme 29. ベンゾフラン骨格を有する化合物 77 の合成

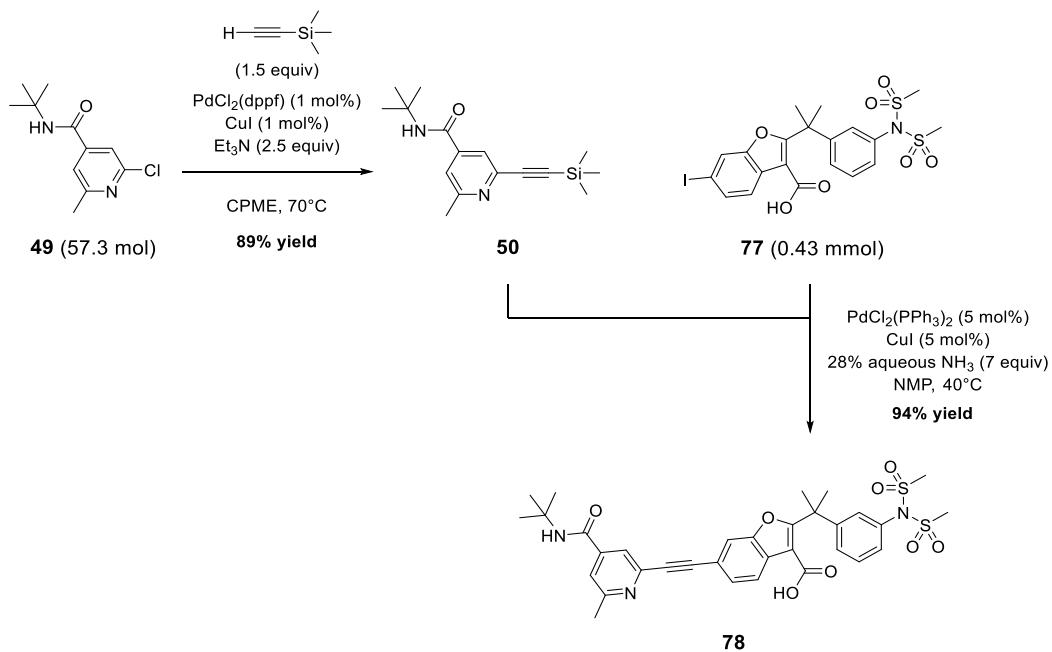
## 第二節 Friedel-Crafts 反応による四環性ベンゾフラン骨格の構築

化合物 77 から CH7057288 を合成するにあたり、アセチレンを介してイソニコチニアミド部位を連結した後に四環性ベンゾフラン骨格を構築する合成ルート (Approach A)と、その順序を逆にした合成ルート (Approach B)を考案した (Scheme 30)。Table 10 で後述するように、アニリン窒素上のジメシル基は Friedel-Crafts 反応によってベンゾフラン骨格を構築する際の位置選択性に寄与することから、片方のメタンスルホニル基の脱保護は何れの合成ルートにおいても四環性ベンゾフラン骨格を構築した後に行う必要があった。著者は、第一章で論じたアレクチニブの大量合成法の設計思想と同様に、低い溶解度を示す四環性ベンゾフラン骨格を可能な限り終盤に構築し、同骨格を有する不純物の生成機会を最小化するため、Approach A を採用して検討を行った。



Scheme 30. CH7057288 の合成アプローチ

まず、2-クロロイソニコチニアミド誘導体 **49** と TMS アセチレンとの菌頭反応によりアルキニルシラン **50** を収率 89%で得た<sup>45</sup>。続いて、化合物 **77** と化合物 **50** とのカップリング反応により四環性ベンゾフラン骨格の前駆体である化合物 **78** を収率 94%で得た (Scheme 31)。

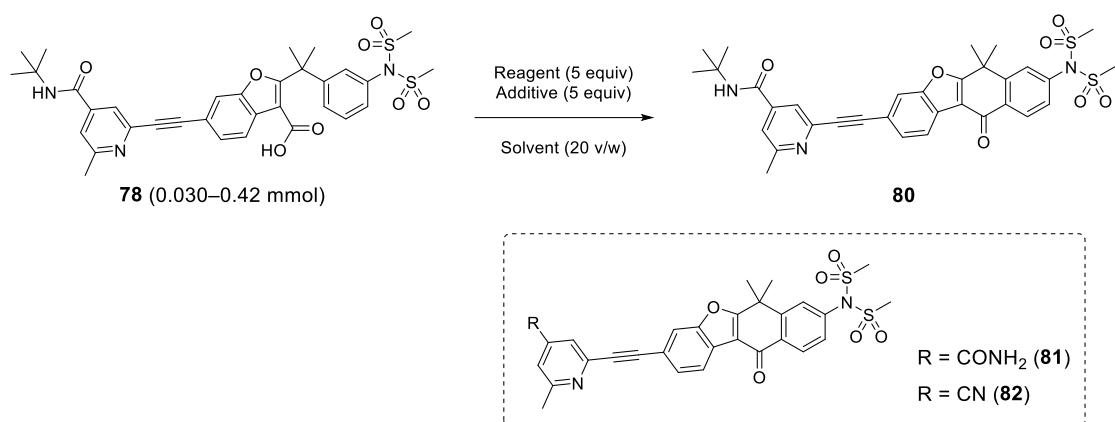


Scheme 31. 四環性ベンゾフラン骨格前駆体 **78** の合成

化合物 **78** の分子内 Friedel-Crafts 反応の条件検討を行った結果を Table 9 に示す。カルボン酸の活性化にアセトニトリル中でトリフルオロ酢酸無水物を用いたところ反応が進行せず、

トリフルオロ酢酸やメタンスルホン酸を添加しても効果が見られなかった (Run 1 及び Run 2、Run 3)。そこで、トリフルオロメタンスルホン酸を添加したところ望みの反応が進行し、四環性ベンゾフラン骨格を有する化合物 **80** を主生成物として得た<sup>46</sup>。しかしながら、トリフルオロメタンスルホン酸の強い酸性に起因して、望みの反応と同時に *tert*-ブチルアミド部位の加水分解と続く脱水によるシアノ基への変換が副反応として進行し、1%のアミド型化合物 **81** と 4%のニトリル型化合物 **82** を不純物として与えた (Run 4)。トリフルオロ酢酸無水物の代わりに無水酢酸を用いると反応性が低下した (Run 5)。T3P (propanephosphonic acid anhydride) を用いると 5 時間で反応転化率 98%に到達したが、併せて 4%の化合物 **81** と 3%の化合物 **82** が副生した (Run 6)。アセトニトリルから T3P の溶媒として用いられる酢酸エチルに溶媒を変更しても反応プロファイルの改善には至らなかった (Run 7)。種々検討を行ったものの、Friedel-Crafts 反応の進行にはトリフルオロメタンスルホン酸の添加が不可欠であり、化合物 **81** と化合物 **82** の生成を抑制することはできなかった。

Table 9. Friedel–Crafts 反応の条件探索



Run	Reagent	Additive	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Conv. (%) <sup>a</sup>	Reaction profile (%) <sup>a</sup>		
							80 (%)	81 (%)	82 (%)
1	TFAA	—	CH <sub>3</sub> CN	RT	1	0	—	—	—
2	TFAA	TFA	CH <sub>3</sub> CN	RT	1	0	—	—	—
3	TFAA	MsOH	CH <sub>3</sub> CN	RT	14	0	—	—	—
4	TFAA	TfOH	CH <sub>3</sub> CN	RT	2	81	69	1	4
5	Ac <sub>2</sub> O	TfOH <sup>b</sup>	CH <sub>3</sub> CN <sup>c</sup>	RT <sup>d</sup>	1	0	—	—	—
6	T3P <sup>e</sup>	TfOH <sup>f</sup>	CH <sub>3</sub> CN	40	5	98	79	4	3
7	T3P <sup>e</sup>	TfOH <sup>e</sup>	AcOEt <sup>c</sup>	60	3	99	83	6	2

<sup>a</sup> Peak area% of each compound determined by HPLC analysis. The area% of unknown impurities are not listed in the table.

<sup>b</sup> 2 equiv was used.

<sup>c</sup> 10 v/w was used.

<sup>d</sup> Even though the temperature was raised to 50 °C, the reaction did not proceed.

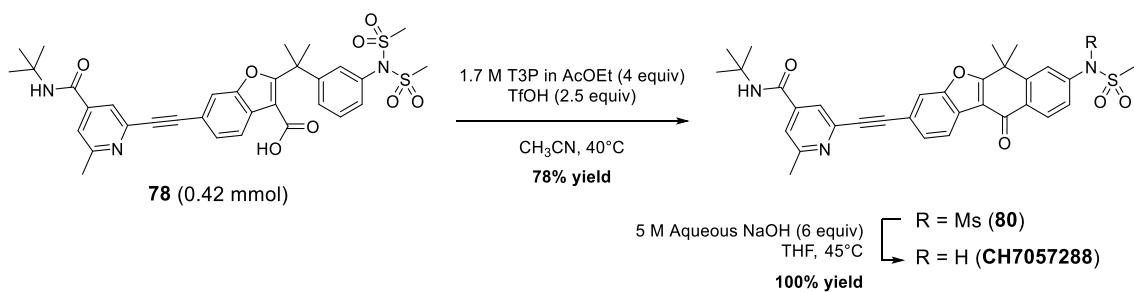
<sup>e</sup> 4 equiv of AcOEt solution was used.

<sup>f</sup> 2.5 equiv was used.

—: Not detected.

僅かに不純物 81 と 82 の量が少ないとから採用した Run 6 の条件では Friedel–Crafts 反応の進行に伴って反応系から結晶が析出し、それを単離することで生成物 80 を収率 78%で得た。続いて、化合物 80 に水酸化ナトリウムを作用させて片方のメタンスルホニル基を脱保護した後に結晶化することで純度 95%の CH7057288 を定量的な収率で得ることに成功した

(Scheme 32)。アニリン誘導体 **57** を起点とする化学変換を伴う 10 工程の総収率は 49% であった。しかし、化合物 **81** と化合物 **82** に由来する不純物は晶析によって効果的に除去されず、得られた CH7057288 はアミド型の不純物を 3% とニトリル型の不純物を 2% 含んでいた。この結果を受けて、アセチレンを介してイソニコチニアミド部位を連結した後に四環性ベンゾフラン骨格を構築する Approach A では、ICH Q3A<sup>xii</sup>に規定される不純物の許容値を満足することは困難と結論づけた。



Scheme 32. CH7057288 の合成

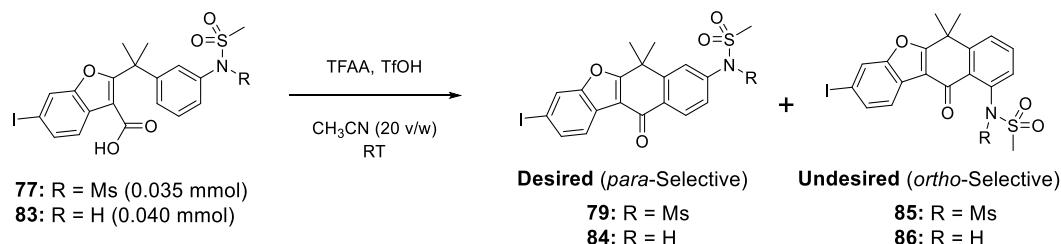
そこで著者は、Scheme 30 に示す合成戦略の議論に立ち返り、先に四環性ベンゾフラン骨格を構築した後にアセチレンを介してイソニコチニアミド部位を連結する Approach B に着目した。Friedel–Crafts 反応を行う際に *tert*-ブチルアミド部位が存在しないことが最たる理由である。加えて、Approach A の検討の結果、連続的な菌頭反応は顕著な副反応を伴わず高い純度で目的物を与えたことから、それらの工程が四環性ベンゾフラン骨格構築の下流に位置しても原薬の不純物管理上の問題に繋がらないと考え、Approach B を採用して検討を行った。

まず、カルボン酸 **77** の分子内 Friedel–Crafts 反応により四環性ベンゾフラン骨格の構築を試みた。この反応には望みの *para* 位と望まない *ortho* 位の 2 つの反応点が存在し、それぞれ *para* 環化体 **79** と *ortho* 環化体 **85** を生成する。四環性ベンゾフラン骨格を有する不純物 **85** は有機溶媒に対する溶解度が低いことに加え、目的とする化合物 **79** と構造が類似していることで有機溶媒に対する溶解度差が少なく、晶析の除去効果が低いと見込まれる。従って、原薬品質に重大な影響を及ぼす不純物 **85** の生成を抑制するため、高い位置選択性の実現が肝要である。そこで、ジメシル基を有する化合物 **77** に対して、Approach A の検討で見出した条件である、トリフルオロメタンスルホン酸存在下でトリフルオロ酢酸無水物を作用させると、化合物 **85** は痕跡量しか与えず、高い位置選択性で反応が進行し、四環性ベンゾフラン骨格を構築することに成功した (Table 10, Run 1)。一方で、モノメシル基を有する化合物 **83** では位置

<sup>xii</sup> ICH (医薬品規制調和国際会議, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)が提唱する原薬の不純物に関するガイドライン

選択性が 3 対 1 という結果を与えた (Run 2)。トリフルオロ酢酸無水物を 5 当量から 2 当量に、そして、トリフルオロメタンスルホン酸を 5 当量から 0.25 当量に減じると反応速度は低下したもの、反応プロファイルに影響を及ぼさなかった (Run 3)。

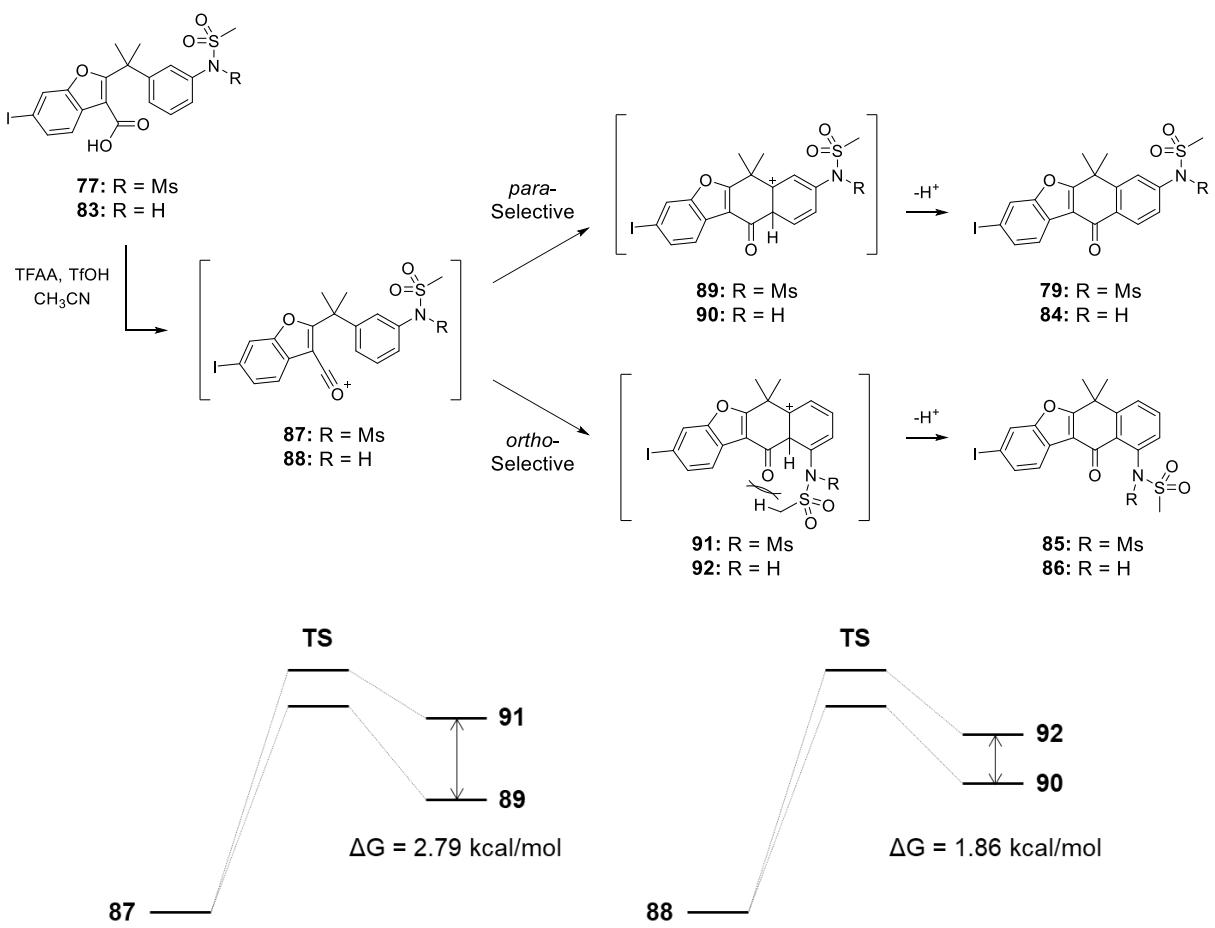
Table 10. アニリン上の置換基が位置選択性に与える影響



Run	R	TFAA (equiv)	TfOH (equiv)	Time (min)	Reaction profile (%) <sup>a</sup>	
					79 or 84	85 or 86
1	Ms	5	5	10	98	Trace
2	H	5	5	10	54	17
3	Ms	2	0.25	60	98	Trace

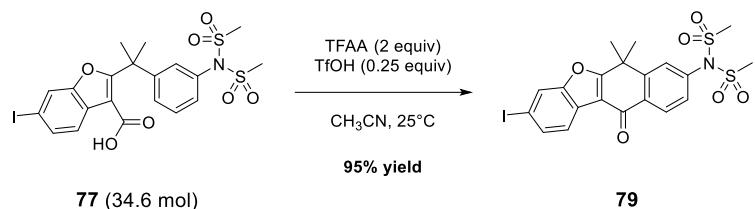
<sup>a</sup> Peak area% of each compound determined by HPLC analysis. The area% of unknown impurities are not listed in the table.

Friedel-Crafts 反応を始めとする芳香族求電子置換反応は、Wheland 中間体の生成と脱プロトン化を経て進行し、芳香族性を失う第一段階が律速と一般に知られている (Scheme 33)<sup>47</sup>。また、Hammond 仮説<sup>48</sup> からその遷移状態の自由エネルギーは Wheland 中間体の自由エネルギーに近いと考えられる。そこで、化合物 77 及び 83 それぞれに関して、*para* 位並びに *ortho* 位で反応して生じた Wheland 中間体 89–92 のエネルギー差 ( $\Delta G$ )を量子計算で求め、立体選択性の違いを化学的に理解することとした。その結果、化合物 77 に由来する 89 及び 91 の  $\Delta G$  は 2.79 kcal/mol、化合物 83 に由来する 90 及び 92 の  $\Delta G$  は 1.86 kcal/mol であり、化合物 77 の方が良い位置選択性を与えた実験結果と一致した。これは、ジメシル基の誘起効果によって *para* 位と比較して近接する *ortho* 位の電子密度がより低下し、*ortho* 位で反応した Wheland 中間体 91 が不安定化したためと考察できる。また、立体的な観点では、Wheland 中間体 91 のメタンスルホニル基の水素原子とカルボニル酸素原子との間の距離が 2.40Å であり、水素原子と酸素原子のファンデルワールス半径の和 (2.70Å)より小さいことから、それらの立体的な反発も 91 の不安定化に寄与していると考えられる。



Scheme 33. Friedel-Crafts 反応における位置選択性

Friedel-Crafts 反応の進行に伴って反応系から結晶が析出し、水によるクエンチと冷却によって結晶の析出を促した後に単離することで、純度 98%の化合物 **79** を収率 95%で得ることに成功した (Scheme 34)。



Scheme 34. Friedel-Crafts 反応による四環性ベンゾフラン誘導体 **79** の合成

### 第三節 連続的薦頭反応による CH7057288 の合成

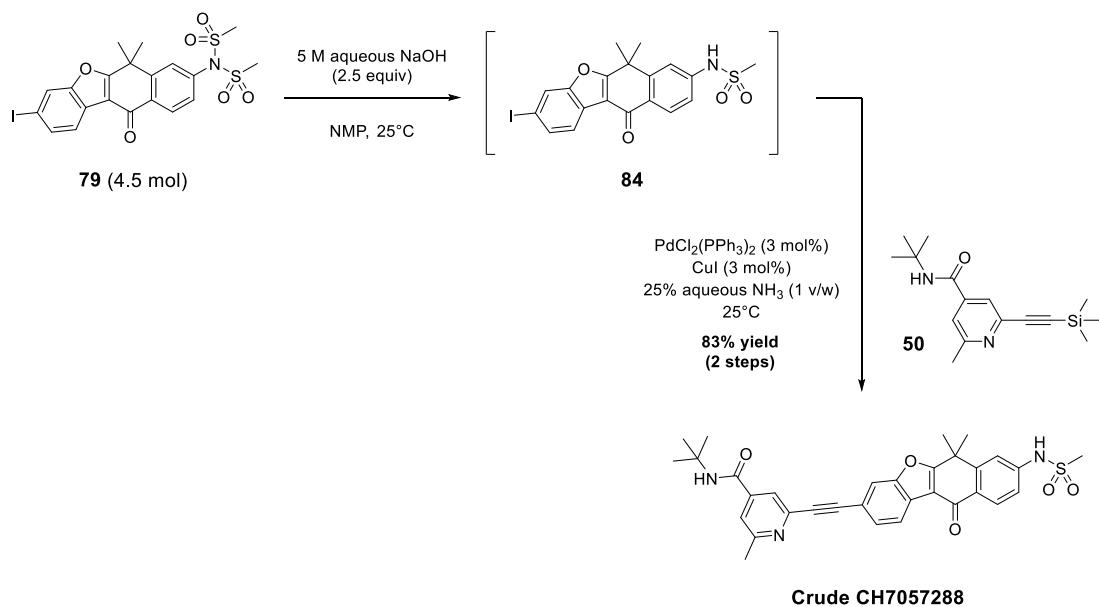
連続的な薦頭反応によって、アセチレンを介して四環性化合物 **79** と 2-クロロイソニコチンアミド誘導体 **49** を連結することを試みた。**49** を原料としたアルキニルシラン **50** の合成は、

Scheme 31 に示した手法を用いた。化合物 **79** が有するジメシリル基は CH7057288 に誘導する過程で片方のメタンスルホニル基を塩基性条件下で除去する必要がある。加えて、菌頭反応も同様に塩基性条件を必要とすることから、製造工程の短縮のため一連の反応を one-pot で行うことを試みた。更に、菌頭反応はアルキニルシランのケイ素-炭素結合を直接的に活性化してハロゲン化アリールとカップリングするシラ菌頭型とすることで TMS 基除去の工程を省略することを検討した<sup>49</sup>。このように難易度の高い製法を効率的に開発するため、シラ菌頭反応の条件は、Wyeth 社の研究チームによって報告されたスケールアップ実績のある手法を参考に検討を行った<sup>50</sup>。この手法は遷移金属をアンモニア錯体として安定化し効果的に除去可能であり、最後の化学変換にパラジウム触媒を用いる CH7057288 の製法に適すると考えた。

検討の結果、化合物 **79** を *N*-メチル-2-ピロリドン (NMP) に溶解し 5 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えてメタンスルホニル基の脱保護を行った後、反応液にアルキニルシラン **50** と PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、ヨウ化銅(I)、25% アンモニア水を加えることでシラ菌頭反応を行った。そして、反応液を酢酸イソプロピルで希釈して酢酸で中和した後に水を加えて結晶化し、CH7057288 を粗原薬として収率 83% で得ることに成功した (Scheme 35)。パラジウムの残留量は 15 ppm であり、ICH Q3D<sup>xiii</sup> によって規定される許容値である 10 ppm を超過したため、続く再結晶の工程で更に除去する必要があった。

---

<sup>xiii</sup> ICH (医薬品規制調和国際会議, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) が提唱する医薬品元素不純物に関するガイドライン



**Scheme 35.** 連続的薦頭反応による CH7057288 の合成

#### 第四節 CH7057288 の再結晶

原薬の結晶形は化学的安定性や物理的安定性の他、製剤の製法次第では投与時の溶出プロファイルに影響する重要な物質特性である<sup>51</sup>。加えて、結晶化条件が同じであっても潜在的に複数の結晶形が存在し、生じる結晶形の違いは晶析時の不純物の除去効果に影響を与える。そのため、標的とする結晶形を安定化する因子を見出し恒常に取得できるようにすることは原薬の晶析法を開発する上で極めて重要な課題である。

CH7057288 は結晶形スクリーニングで溶媒和物や水和物を含む数多くの結晶形が見出され、総合的な評価の結果 Form D と Form H の 2 種類の結晶形が開発候補として選抜された。そこで著者は、粗原薬を標的とする結晶形に変換すると共に、類縁物質は ICH Q3A に準じて 0.10%、残留パラジウムは ICH Q3D に準じて 10 ppm を下回る、期待する品質の原薬を確実に取得するため、最終工程に再結晶を実装することとした。

医薬品の残留溶媒の管理手法を国際的に調和したガイドラインである ICH Q3C では、工業的に汎用される有機溶媒が安全性の観点で 3 つのクラスに分類される。最終工程で使用する溶媒は確実に原薬に残留することから、クラス 3 に分類される低毒性の溶媒を中心として慎重な選択を要する。CH7057288 は有機溶媒への溶解性が低く、クラス 3 に分類される溶媒では DMSO のみが良溶媒として選択可能であったが、DMSO の比率が高い溶媒系では DMSO 和物を安定的に与え、許容される 5,000 ppm を超える量の DMSO が結晶中に残留した。検討の結果、良溶媒の DMSO と貧溶媒の水に加えて、クラス 3 に分類されるアセトンを補助溶媒

として併用する手法を見出した。3種の溶媒系とすることでDMSO比率を低く維持し、DMSO和物の出現を回避しながら標的とする結晶形を得る方策である。そこで、堅牢な晶析法を設計するため、溶媒組成と安定な結晶形との相関を示す3成分の相図を作成した (Figure 13)。相図が表すように、DMSOとアセトン、水の混合溶媒では、Form DとForm H、DMSO和物が存在し、DMSO比率が高いとDMSO和物、水の比率が高いとForm H、そして、中間の比率でForm Dが安定形となることが分かった。高い収率を達成するためには貧溶媒の水の比率を高める必要があり、そのためForm Hを標的として晶析法を開発することとした。

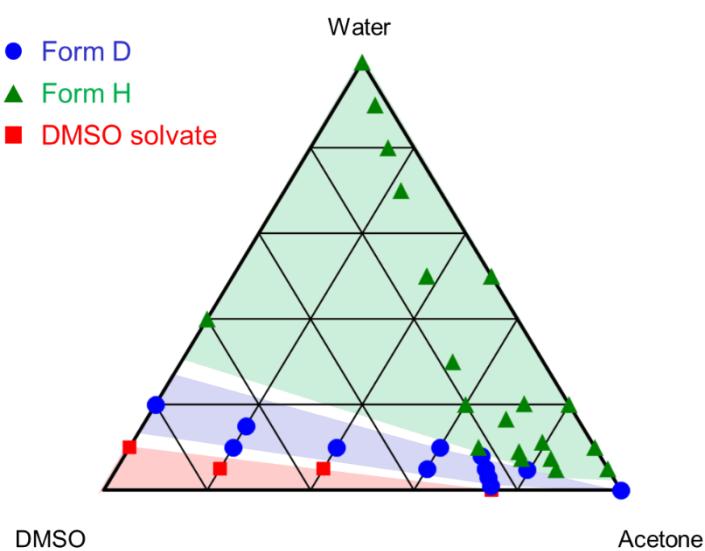
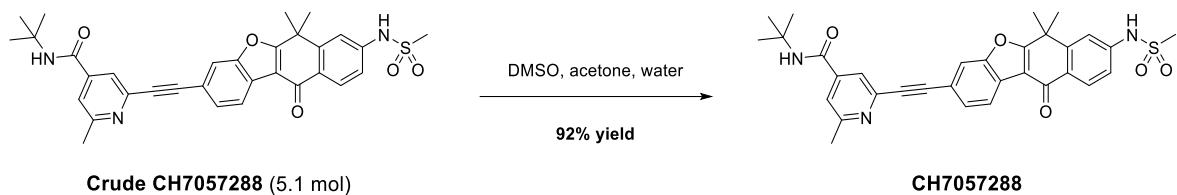


Figure 13. CH7057288 の最安定な結晶形と溶媒組成との相関

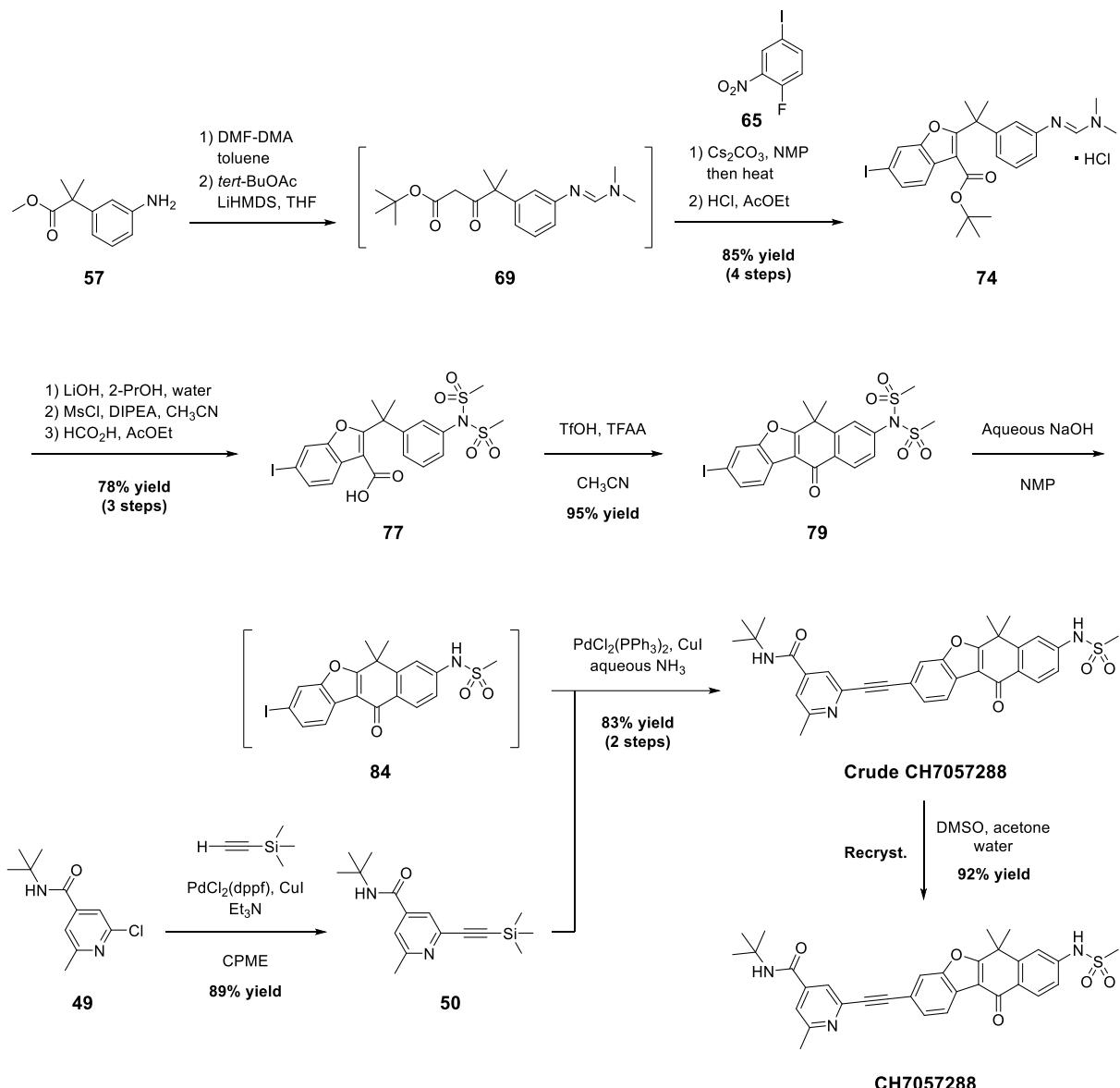
まず、粗原薬を3 v/w のDMSOと9 v/w のアセトンに溶解した後、0.8 v/w の水を加えて過飽和溶液とし、続いて、種晶を加えてCH7057288を結晶として析出させた。この溶媒組成ではForm Dが安定形であるが、Form HとForm Dの何れの種晶を用いても準安定形であるForm Hが析出した。オストワルド段階則<sup>52</sup>により自由エネルギーが高い準安定形が安定形より先に析出することから、この現象はForm HからForm Dへの転移が極めて遅いことを示唆し、Form Hを標的として晶析法を設計する上では好都合であった。次に、1.2 v/w の水をゆっくりとスラリーに加え更に結晶の析出を促した。この溶媒組成ではForm Hが安定形であり時間の経過と共に他の結晶形に転移することはない。最後に、スラリーを濾過して結晶を乾燥したところ、99.9%を超える高純度のCH7057288を収率92%で得ることに成功した (Scheme 36)。パラジウムの残留量は1 ppmを下回り、許容される10 ppmを満たした。さらに、結晶形は望みのForm HでありDMSOの残留量は許容される5,000 ppmを十分に下回った。



**Scheme 36. CH7057288 の再結晶**

### 第五節 CH7057288 の製造

著者は、アニリン誘導体 **57** を出発物質として効率的に四環性ベンゾフラン骨格を構築し、化学変換を伴う 10 工程と続く再結晶の計 11 工程で CH7057288 を得る大量合成法を開発した。本法は、安価で入手性が高い出発物質や試薬を採用すると共に、工程全体に渡る影響を踏まえ適切な保護基を選択することで、既知の合成法が抱える低収率やスケールアップ上の問題を克服した。更に、本法を用いて GMP 管理下にて製造を行い、5.5 kg (9.7 mol) の CH7057288 を総収率 48% で取得することに成功した (Scheme 37)。CH7057288 の純度は 99.9% を上回り、結晶形は望みの Form H、DMSO の残留量は 769 ppm、そして、パラジウムの残留量は 1 ppm を下回る結果であった。この結果から、CH7057288 並びに同様の四環性ベンゾフラン骨格を有する生物活性化合物の製造法としての実用性を初めて実証した。



Scheme 37. CH7057288 の大量合成法

### 第三章 ALK 阻害剤アレクチニブの第二世代大量合成法の開発

第一章では FIH 試験で使用する原薬供給に向けて開発したアレクチニブの大量合成法(第一世代大量合成法)、そして、第二章では同様の目的で開発した CH7057288 の大量合成法について論じた。医薬品開発においては、開発ステージの進行に伴い、より大規模な臨床試験が必要になり、更に新薬承認を得た後は臨床現場での使用機会が拡大することで、原薬の必要量が増加する。それと同時に、原薬の安定的で持続的な供給に対して企業のより大きな社会的責任が求められる。アレクチニブの第一世代大量合成法は、化学変換を伴う 7 工程と塩酸塩化、そして原薬の粉碎の計 9 工程から成り、総収率 29% で原薬を得る手法である。本法により 99.9% を超える高品質な原薬をキログラムスケールで供給可能であることを実証した。この合成法は、スケールアップに適した穏和な反応条件で四環性インドール骨格を効率的に構築し、高収率且つ高品質でアレクチニブを大量合成できる優れた手法であるが、臨床試験の進展に伴い、更なる改良が必要となった。

著者はアレクチニブの第一世代大量合成法を改良するにあたり、フェニル酢酸誘導体 **25** から鍵中間体であるインドール **38** を合成する一連の工程を優先することとした。調達リスクの高いレアメタルや健康に対する有害性の高い試薬を頻用し、アレクチニブの安定的で持続的な供給の実現に寄与する代表的な工程であるためである。例えば、化合物 **32** を合成する際に  $S_{N}Ar$  反応で炭酸セシウムを用いているが、その原料となるセシウムは世界的に埋蔵量が乏しいことが知られている。このようなレアメタルはその時々の国際情勢によって企業間の取引に制限が課されるなど地政学的な影響を受けやすくサプライチェーンが脆弱である<sup>24</sup>。また、交差 Claisen 型反応によって化合物 **36** を合成する際に用いる DME や、 $S_{N}Ar$  反応によって化合物 **32** を合成する際に用いる DMF は、生殖毒性などの健康に対する有害性の懸念から取り扱いに細心の注意を要する<sup>25</sup>。このような化学物質は REACH 則<sup>xiv</sup>により European Union (EU) 域内での使用が制限されており、将来的に同様の制限を課す国が増加する可能性から、それらの使用は原薬供給上のリスクを増大させる。

#### 第一節 交差 Claisen 型反応の改良

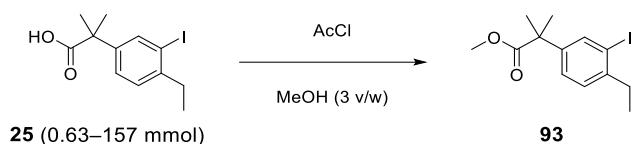
インドール **38** の大量合成法を改良するにあたり、モノ *tert*-ブチルマロネート **33** とフェニル酢酸誘導体 **25** の交差 Claisen 型反応から着手し、ここでは DME の代替に加えて、化合物 **33** を酢酸 *tert*-ブチルに変更することで原子効率<sup>7</sup>の向上を図った。この合成法のデザインは、

<sup>xiv</sup> Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals の略で、欧州連合 (EU)における化学品の登録・評価・認可及び制限に関する規則。類似の化学物質規制として米国の Toxic Substances Control Act (TSCA) や日本の化審法がある。

第二章で詳述した CH7057288 の大量合成法を開発する過程で、フェニル酢酸メチル誘導体 **68** と酢酸 *tert*-ブチルとの LiHMDS を用いた縮合反応によって同様の化学変換を達成したことについて着想を得た。また、反応条件の刷新は次ぐ  $S_{N}Ar$  反応の堅牢性向上に寄与する。それは、塩化マグネシウムに由来するマグネシウム種の残留が次工程の  $S_{N}Ar$  反応を阻害し、副反応である retro-Claisen 反応<sup>31</sup> が優位となることでビアリール型の不純物 **40** が増加する知見 (Figure 5) から、マグネシウム種の除去のために繰り返す抽出操作を要するためである。

まず、出発物質であるフェニル酢酸誘導体 **25** を対応するメチルエステルに変換する条件を検討した (Table 11)。化合物 **25** のメタノール溶液に 0.5 当量の塩化アセチルを加えて *in situ* で塩化水素を発生させたところ、室温で望みの反応が進行しメチルエステル **93** を与えた (Run 1 及び Run 2)。この条件では反応転化率 97% に達するまで 64 時間を要したが、塩化アセチルを 4 当量に増やすことで反応が加速した (Run 3)。更に、反応温度を 40 °C に上昇させることによって 2 時間で反応転化率 99%、50 °C では 2 時間で 100% に至った (Run 4 及び Run 5)。塩化アセチルを添加する際には顕著に発熱を生じる ( $\Delta T_{ad}$  113 °C) ことから、添加時に許容する温度上限を設定するため、添加温度を変化させて反応を行った (Run 6)。そこで、塩化アセチルを添加して内温が 56 °C に上昇したことを確認した後、Run 5 と同様に 50 °C で反応を行ったところ、2 時間経過時点での反応転化率は 84% となり、更に攪拌を継続しても反応は進行しなかった。塩化アセチルの沸点は 52 °C であり、塩化アセチルの添加中に発泡が観察されたことから、塩化アセチルが気化して反応系から除かれたことが原因と推察した。塩化アセチルとメタノールを用いるフェニル酢酸誘導体のメチル化は、しばしば還流条件で行われる<sup>53</sup>。これらの実験結果は、同反応を大量合成に適用するにあたっては、塩化アセチル滴下時の温度を低く維持することの重要性を示唆する。また、塩化水素のメタノール溶液を用いることで更なる効率化が見込めたが、高濃度の溶液は保管中に副生する塩化メチルに起因して大スケールでの取り扱いに危険が伴うことから採用しなかった<sup>54</sup>。以上の結果から、Run 4 を最適条件として採用した。

Table 11. メチルエステル化反応の条件探索

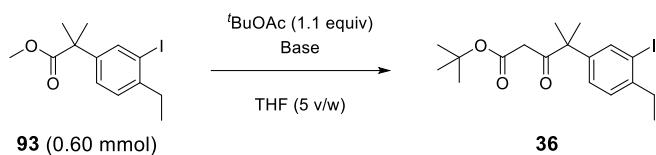


Run	AcCl (equiv)	Charging temp. (°C)	Reaction temp. (°C)	Time (h)	Conv. (%) <sup>a</sup>
1	0.5	RT	RT	2	33
2	0.5	RT	RT	64	97
3	4	RT	RT	3	80
4	4	RT	40	2	99
5	4	RT	50	2	100
6	4	56	50	2	84

<sup>a</sup> Determined by HPLC analysis using the ratio of the reactant and product, as no major impurities were observed..

次に、化合物 **93** と酢酸 *tert*-ブチルとの交差 Claisen 反応を検討した (Table 12)。CH7057288 の大量合成法開発の知見から期待した通り、THF 溶媒中で 2 当量の LiHMDS を用いると望みの反応が進行し定量的に  $\beta$ -ケト *tert*-ブチルエステル **36** を与えた (Run 1)。一方で、NaHMDS や KHMDS を用いると副生成物であるメタノールが化合物 **36** と反応し対応するメチルエステルを不純物として与えた (Run 2 及び Run 3)。<sup>1</sup>BuOK を用いると化合物 **93** の *tert*-ブチルエステルを主生成物として与えた (Run 4)。LiHMDS の量を 2 当量から 2.5 当量に増やすことで原料が完全に消失するまで反応転化率を高めることができた (Run 5)。以上の結果から、Run 5 を最適条件として採用した。

Table 12. 交差 Claisen 反応の条件探索



Run	Base	Base (equiv)	Temp. (°C)	Time (h)	Conv. (%) <sup>a</sup>	Purity (%) <sup>a</sup>
1	LiHMDS	2	0	1	95	95
2	NaHMDS	2	0	1	89	64 <sup>b</sup>
3	KHMDS	2	0	1	90	47 <sup>c</sup>
4	t-BuOK	2	0 to 55	1	88	0 <sup>d</sup>
5	LiHMDS	2.5	0	1	100	100

<sup>a</sup> Determined by HPLC analysis. The product appears as two distinct peaks, corresponding to product **36** and its tautomer, in the HPLC chromatogram.

<sup>b</sup>  $\beta$ -keto methyl ester was observed at a level of 15%.

<sup>c</sup>  $\beta$ -keto methyl ester was observed at a level of 11%.

<sup>d</sup> Transesterification mainly proceeded to afford the corresponding *tert*-butyl ester in 77%.

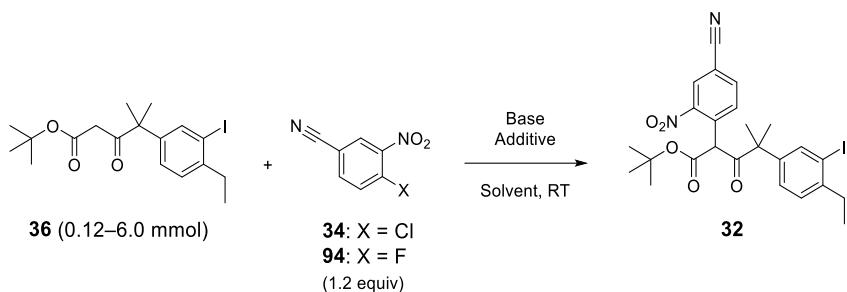
## 第二節 S<sub>N</sub>Ar 反応と還元的アミノ化反応によるインドール合成の改良

$\beta$ -ケト *tert*-ブチルエステル **36** と 4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル **34** との S<sub>N</sub>Ar 反応では、DMF と炭酸セシウムを排除した条件を探索した。第一世代大量合成法の開発研究では、NaHMDS のような強塩基を用いると塩基による求核攻撃によって塩化アリール **34** を消費し、また、炭酸ナトリウムのような弱塩基では反応が進行せず、炭酸セシウムが見出すことができた唯一の選択肢であった (Table 2)。また、ビアリール型の不純物 **40** (構造式は Figure 5 を参照)を生じる retro-Claisen 反応を抑制することが、反応条件を選択する上での焦点であった。そこで著者は、第一世代大量合成法で用いた塩化アリール **34** から、より反応性の高いフッ化アリール **94** に出発物質を変更することで、適用可能な塩基の選択肢を拡大すると共に、反応温度を下げることが可能となり、retro-Claisen 反応を抑制することを期待して検討に着手した。

その結果、予想した通りに著しく反応性が向上し、リン酸カリウムを用いて、THF 溶媒中、室温で 2 時間反応を行ったところ 94%の反応転化率で望みの生成物 **32** を与えた (Table 13、Run 1 及び Run 2)。しかし、塩基として LiHMDS を用いると殆ど反応は進行しなかった (Run 3)。続く検討ではフッ化アリール **94** の不安定性が顕在化し、NaHMDS や KHMDS、t-BuOK を

用いると望みの生成物 **32** を与えたものの、フッ化アリール **94** が消費されることで反応が完結しなかった (Run 4 及び Run 5、Run 6)。そこで、有機層と水層に分離した不均一な反応系で無機塩基を用いることで、フッ化アリール **94** と塩基を異なる層に分配し、フッ化アリール **94** の消費を抑制しながら反応を完結に導くことができると考えた。このような二層系での  $S_{N}Ar$  反応は過去に数多く報告されているものの、副生する酸を水層中で中和することで主反応を促進する他、後処理の簡便化、フロー合成や相関移動触媒の適用による反応性向上を目的とする<sup>55</sup>。対して、基質の不安定性を不均一な反応系で克服することは新規な試みといえる。そこで、溶媒を THF からトルエンに変更し、40%リン酸カリウム水溶液や 8 M 水酸化ナトリウム水溶液を用いると反応は殆ど進行しなかつたが (Run 7 及び Run 8)、親水性が比較的高い THF を 8 M 水酸化ナトリウム水溶液と組み合わせて用いると 1 時間で反応転化率 97% に至った (Run 9)。反応温度を室温から 5 °C に下げたところ 2 時間で反応転化率 97% に到達し、相関移動触媒も試したが反応性に影響を及ぼさなかった (Run 10 及び Run 11)。室温で反応を行うと Figure 5 の実験と同様に retro-Claisen 反応に起因した経時的な純度低下が観察された。一方で、5 °C で反応を行うと反応終了時点でビアリール型の不純物 **40** は痕跡量であり、21 時間経過しても僅か 1% の増加に留まった。このように、第一世代大量合成法を凌ぐ十分な安定性を示したことから Run 10 を最適条件として採用した。

Table 13. S<sub>N</sub>Ar 反応の条件探索



Run	X	Base	Solvent	Additive	Time (h)	Conv. (%) <sup>a</sup>	Purity (%) <sup>a</sup>
1	Cl	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3 equiv)	THF (6 v/w)	—	6	71	37
2	F	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (3 equiv)	THF (6 v/w)	—	2	94	76
3 <sup>b</sup>	F	LiHMDS <sup>c</sup> (1.1 equiv)	THF (7 v/w)	—	3	3	2
4 <sup>b</sup>	F	NaHMDS <sup>d</sup> (1.1 equiv)	THF (7 v/w)	—	3	88	77
5 <sup>b</sup>	F	KHMDS <sup>e</sup> (1.1 equiv)	THF (7 v/w)	—	3	90	80
6	F	‘BuOK (1.1 equiv)	THF (7 v/w)	—	3	93	79
7	F	40% K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> aq. (5 v/w)	Toluene (5 v/w)	—	1	0	0
8	F	8 M NaOH aq. (5 v/w)	Toluene (5 v/w)	—	1	18	10
9	F	8 M NaOH aq. (5 v/w)	THF (5 v/w)	—	1	97	87
10 <sup>f</sup>	F	8 M NaOH aq. (2 v/w)	THF (6 v/w)	—	2	97	87
11 <sup>f</sup>	F	8 M NaOH aq. (2 v/w)	THF (6 v/w)	TEAC <sup>g</sup>	2	99	88

<sup>a</sup> Determined by HPLC analysis.

<sup>b</sup> 1.1 equiv of **94** was used.

<sup>c</sup> 1.3 M THF solution

<sup>d</sup> 1.9 M THF solution

<sup>e</sup> 1.0 M THF solution

<sup>f</sup> The reaction was performed at 5 °C.

<sup>g</sup> 0.3 equiv of TEAC (tetraethylammonium chloride) was used.

過剰に用いたフッ化アリール **94** はニトロベンゼン構造を有し、これはアニリン構造と同様にその代謝物が DNA と反応し変異原性を示す懸念のある部分構造として知られている<sup>56</sup>。ま

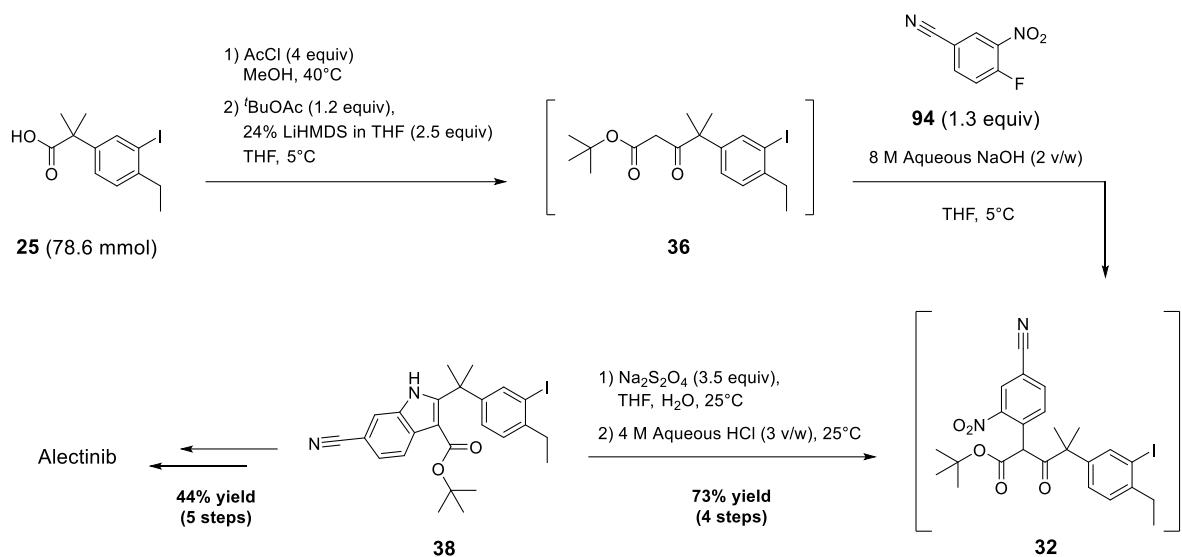
た、フッ化アリール **94** は反応性が高く、後処理時に部分的に水と反応してフェノール誘導体を与える。更に、それらの化合物は続く工程で部分的にニトロ基の還元を受けて対応するアニリン誘導体に変換されることで、潜在的に数多くの誘導体に変換される。そこで、不純物管理を容易とするため、反応が完結した後にメタノールを加えてフッ化アリール **94** を対応するアニソール誘導体に変換する工程を追加した。この電子豊富なアニソール誘導体のニトロ基は続く工程で還元を受けて完全にアミノ基に変換され、結晶化工程で 1/1780 の量になるまで効果的に除去されることを確認した<sup>xv</sup>。

これまでの検討から、第一工程の Claisen 縮合で DME の使用を、また、第二工程の  $S_{N}Ar$  反応で炭酸セシウムと DMF の使用を回避し、合成法を最適化した。続く還元的環化反応によってインドール **38** を得る工程は、サステナビリティの観点で特筆すべき問題がなく十分に効率的であることから第一世代大量合成法を採用した。これにより、フェニル酢酸誘導体 **25** から化合物 **38** を合成する一連の工程が抱える問題を解決し、第二世代大量合成法を確立した。

### 第三節 第二世代大量合成法のスケールアップ実験

著者は、アレクチニブの唯一の実用的な大量合成法である第一世代大量合成法から調達リスクの高いレアメタルや健康に対する有害性の高い試薬を排除した、安定的で持続的な供給を可能とする第二世代大量合成法を開発した。その過程で、塩基に対して不安定な基質を用いる  $S_{N}Ar$  反応に水層と有機層の不均一な反応系が有効であることを見出し、それが鍵となり炭酸セシウムの水酸化ナトリウムへの代替を実現した。本法は、スケールアップへの適性や合成ルートの合理性、そして、効果的な不純物管理を可能とする点で従来法の特徴を引き継ぎながら、より高い収率でインドール骨格を構築可能である。従って、既知合成法と比較して、安全性や環境負荷、法令遵守、経済性、品質制御、効率性といったプロセス化学の観点から優れた手法と評価できる。更に、製造装置のスケールダウンモデルとなる実験器具を用いて第二世代大量合成法の性能を評価した。その結果、化合物 **25** から収率 73%にて、純度 99.5%の化合物 **38** を 14.1 g 合成することに成功した (Scheme 38)。また、下流工程に第一世代大量合成法を適用し、総収率 32%でアレクチニブの形式合成を達成した。製造法としての実用性を明らかとしたことで、アレクチニブ並びに同様の四環性インドール骨格を有する生物活性化合物の大量合成において幅広く応用され、その供給に貢献すると考えられる。

<sup>xv</sup> 目的物 **38** に対して 19%のアニリン誘導体を含む溶液を実験の部記載の手法にて晶析した結果、得られた **38** が含有するアニリン誘導体は 0.011%であった。



**Scheme 38.** アレクチニブの第二世代大量合成法

## 結論

四環性ヘテロ環骨格を有する第二世代 ALK 阻害剤アレクチニブおよび NTRK 阻害剤 CH7057288 の大量合成法の開発研究を行い、以下の成果を得た。

1. アレクチニブを、市販のフェニル酢酸誘導体を出発物質として 9 工程で合成する第一世代大量合成法を開発した。アレクチニブに特徴的な四環性インドール骨格の既知の合成法は、低収率且つスケールアップが困難な工程を含み、大量合成に適していない。著者は、穏和な条件下での官能基変換と効果的な副反応の制御を可能とするため、保護基の選択と反応順序を最適化した新たな合成ルートを設計した。更に、不純物の生成メカニズムを深く理解して条件を洗練し、スケールアップの際に問題となる工程を排除した。本法を用いて、総収率 29%、純度 99.9%以上で 3.6 kg のアレクチニブを合成することに成功し、アレクチニブ並びに同様の四環性インドール骨格を有する原薬の製造法としての実用性を実証した。
2. CH7057288 を、市販のアニリン誘導体を出発物質として 11 工程で合成する大量合成法を開発した。CH7057288 に特徴的な四環性ベンゾフラン骨格を連続的分子間-分子内  $S_NAr$  反応により構築する新たな手法を見出し、工程全体に渡る影響を踏まえ適切な保護基を選択することで、既知の合成法が抱える低収率やスケールアップ上の問題を克服した。本法を用いて、総収率 48%、純度 99.9%以上で 5.5 kg の CH7057288 を合成することに成功し、CH705728 並びに同様の四環性ベンゾフラン骨格を有する原薬の製造法としての実用性を実証した。
3. アレクチニブの安定的且つ持続的な供給の実現に向けて、炭酸セシウムと DME、DMF を排除した第二世代大量合成法を開発した。 $S_NAr$  反応でのフッ化アリールの不安定性を水層と有機層に分離した反応系によって克服できることを見出した。本法により、第一世代大量合成法と比較して同等の品質と高い収率でインドール骨格を構築し、総収率 32% でアレクチニブの形式合成を達成した。

一連の研究を通じて、*ortho*-ハロニトロアレーンのハロゲン原子とニトロ基の両方を脱離基として利用する  $\beta$ -ケトエステル誘導体との連続的分子間-分子内  $S_NAr$  反応によりベンゾフランを、そして、共通の基質を用いた分子間  $S_NAr$  反応と続く還元的環化反応によってインドールを作り分け、アレクチニブと CH7057288 の原薬製造に応用した。また、四環性ヘテロ環骨格を終盤に構築する合成戦略の有効性を、99.9%を超える高純度の原薬を取得することで実証した。これにより、四環性ヘテロ環骨格を有する原薬の大量合成を可能とする新規な方法論を確立した。

## 謝辞

本論文の上梓にあたり、終始懇切なるご指導とご鞭撻を賜りました大阪大学大学院薬学研究科 有澤光弘教授に心より御礼申し上げます。

本論文を纏めるにあたり、貴重なご助言を賜りました大阪大学大学院薬学研究科 小比賀聰教授、澤間善成教授に厚く御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり、多大なるご支援を賜りました中外製薬株式会社 前田賢二氏、岩村寛氏、塙崎雅雄氏に深謝致します。

本研究の実施にご協力頂きました中外製薬株式会社 椎名淳一氏、福田弘志氏、山脇実氏、紀藤康氏、富澤正樹氏、戸谷梓氏、津崎俊氏、濱直人氏、川瀬朗氏、野村研一氏、伊藤久師氏、石澤武宣氏、木下和大氏、原聰亮氏、古市紀之氏、河田発夫氏、伊藤俊也氏、田中耕太氏、丸山典昭氏、田丸大介氏、市毛孝弘氏、小泉昌穏氏、細谷洋介氏、木村昌寛氏、山口真未氏、佐藤茂樹氏、宮崎雄太氏、芹澤宏希氏、佐野翔一朗氏、本吉元氏、守政陽平氏、新妻諭氏に深謝致します。

DFT 計算にご協力頂きました中外製薬株式会社 野木馨介氏に深謝致します。

また、中外製薬株式会社 製薬研究部並びに創薬化学研究部の諸先輩方、同僚の皆様には貴重なご意見とご助力を賜り、感謝申し上げます。

最後に、常に温かく支えてくれた家族に心から感謝します。

## 実験の部

全ての反応は窒素雰囲気下で行った。出発物質である化合物 **25**、**33**、**34**、**35**、**49**、**57**、**65** の他、全ての試薬及び溶媒は、サプライヤーから購入後、精製することなく使用した。株式会社島津製作所若しくは Waters Corporation 製の high performance liquid chromatography (HPLC) を用いて反応の進行を追跡した。水素核磁気共鳴 (<sup>1</sup>H NMR)スペクトル及び炭素核磁気共鳴 (<sup>13</sup>C NMR)スペクトルは、JNM-ECZ500R 及び JNM-ECP500 (JEOL)、DD2 600 (Agilent Technologies)、400-MR (Varian)を用いて測定し、テトラメチルシラン若しくはクロロホルム、DMSO、メタノールを内部標準物質として用いた。高分解能質量分析 (HRMS) スペクトルは、ACQUITY RDa 検出器 (Waters)を備えた ACQUITY UPLC H-Class システム及び LCT Premier XE (Waters)、LCMS-IT TOF (島津製作所)を用いて測定した。融点は熱分析システム TGA/DSC 3+ (Mettler Toledo)を用いて測定した。

### 第一章の実験

#### Table 1 の実験の一般操作法

反応容器で化合物 **25** (1.0 g, 3.1 mmol)を溶媒 (4 mL)に溶解し、CDI (0.61 g, 3.8 mmol)を加えた。別の反応容器に化合物 **33** と溶媒 (4 mL)、マグネシウム源、添加剤を加えた。これらの反応液を混合し、攪拌を継続した後、反応液を採取し HPLC にて分析を行った。HPLC 分析は、XBridge C18 カラム (4.6 mm × 50 mm, 3.5 μm)を使用し、10 mM 酢酸アンモニウムを含むメタノールと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。化合物 **33** の当量、溶媒、マグネシウム源とその当量、添加剤とその当量、反応温度、反応時間は Table 1 に示した。

#### **tert-Butyl 4-(4-ethyl-3-iodophenyl)-4-methyl-3-oxopentanoate (36)**

反応容器に CDI (6.7 kg, 41.5 mol)と DME (38.1 kg) を加えた後、化合物 **25** (11.0 kg, 34.6 mol)を 20~30 °C で混合物に添加し 1 時間攪拌した。別の反応容器にモノ *tert*-ブチルマロネート **33** (8.5 kg, 51.9 mol)及び DME (38.1 kg)、トリエチルアミン (15.7 kg, 155.6 mol)、塩化マグネシウム (3.6 kg, 38.0 mol)を加えた。化合物 **25** の活性化が完了したことを HPLC にて確認した後、反応混合物を化合物 **33** から調製したマグネシウムエノラートの DME 溶液に添加し、続いて反応容器を DME (9.5 kg)で洗いこんだ。混合物を 70~80 °C に加温し、化合物 **36** への変換が完了するまで更に 2 時間攪拌を続けた。その後、反応混合物を 25 °C 以下に冷却し、続いて酢酸イソプロピル (24.0 kg)と *n*-ヘプタン (18.8 kg)を添加した。得られた溶液を 2 M 塩酸 (77.0 kg)及び 0.2 M 塩酸 (66.0 kg)、15% 塩化アンモニウム水溶液 (66.0 kg)、1 M 水酸化ナトリウム

水溶液 (68.7 kg)、15% 塩化ナトリウム水溶液 (66.0 kg) で順次洗浄した。得られた有機層を減圧下で総液量が 22 L 以下になるまで濃縮し、続いて THF (48.9 kg) で希釈した。その後、混合物を減圧下で総液量が 22 L 以下になるまで濃縮し、化合物 **36** を THF 溶液として得た。生成物は更なる精製を行わずに次の反応に使用した。HPLC 分析は、XBridge C18 カラム (4.6 mm × 50 mm, 3.5 μm) を使用し、10 mM 酢酸アンモニウムを含むメタノールと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。また、反応液を 0.15% カリウムメトキシドのメタノール溶液で希釈して分析に用いた。NMR 分析は、取得した化合物 **36** の THF 溶液を濃縮して分析に用いた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.71 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 205.1, 166.6, 145.6, 142.4, 136.8, 128.7, 126.6, 101.1, 81.6, 52.2, 45.8, 33.7, 28.0 (3C), 24.8 (2C), 14.4. HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>INaO<sub>3</sub>, 439.0741; found 439.0745.

#### **tert-Butyl 6-cyano-2-(2-(4-ethyl-3-iodophenyl)propan-2-yl)-1H-indole-3-carboxylate (38)**

反応容器に化合物 **36** の THF 溶液 (14.4 kg, 34.6 mol) 及び DMF (81.7 kg)、炭酸セシウム (33.8 kg, 103.7 mol)、4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル **34** (7.6 kg, 41.5 mol) を加えた。混合物を 45 °C を超えないよう 35 °C を目標に加温し、化合物 **32** への変換が完了するまで 6 時間攪拌を続けた。反応混合物を 15 °C 以下に冷却した後、THF (64.0 kg) 及び酢酸エチル (64.9 kg)、酢酸 (11.0 kg, 183.2 mol)、水 (72.0 kg) を添加した。攪拌した後、混合物を静置し、水層を除去した。得られた有機層を THF (64.0 kg) 及び水 (72.0 kg) で希釈し、亜ジチオン酸ナトリウム (18.1 kg, 83.0 mol) を 20~30 °C でゆっくりと混合物に添加した。反応液を 2 時間攪拌し、化合物 **37** への変換が完了したことを確認した後、反応混合物を静置し、水層を除去した。得られた有機層を 15% 塩化ナトリウム水溶液 (72.0 kg) で洗浄した。有機層に 1 M 塩酸 (13.0 kg) を 20~30 °C で添加し、化合物 **38** への変換が完了するまで 0.5 時間攪拌を続けた。その後、反応混合物を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (42.0 kg) を用いて中和した後、混合物を静置し、水層を除去した。得られた有機層にエタノールを加えながら減圧下で濃縮し、溶媒をエタノールに置換した。エタノール量を化合物 **38** に対して 10 v/w に調整した後、混合物を 35~45 °C に加温し、水 (化合物 **38** に対して 1 v/w) を添加した。15~25 °C に冷却し、水 (化合物 **38** に対して 2 v/w) をゆっくりと混合物に添加し、0.5 時間攪拌して結晶を熟成した。得られたスラリーを濾過した後、ケーキをエタノール (37.5 kg) と水 (24.5 kg) の混合物で洗浄し、化合物 **38** を白色の湿結晶 (12.3 kg, 22.8 mol) として、含量 95.1%、純度 97.5%、収率 66% で得た。HPLC 分析は、XBridge C18 カラム (4.6 mm × 50 mm, 3.5 μm) を使用し、10 mM 酢酸アンモニウムを含むメタノールと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。mp 238.8 °C. <sup>1</sup>H NMR

(500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.03 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 2.61 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.24 (s, 9H), 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 163.4, 155.3, 148.7, 143.7, 136.3, 133.5, 131.7, 128.7, 126.8, 124.3, 122.0, 120.9, 117.1, 106.1, 103.6, 100.4, 80.2, 41.7, 33.4, 30.0 (2C), 28.2 (3C), 15.3. HRMS (ESI) *m/z* [M - H]<sup>-</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 513.1044; found 513.1044.

### ***tert*-Butyl 2-(4-cyano-2-nitrophenyl)-4-(4-ethyl-3-iodophenyl)-4-methyl-3-oxopentanoate (32)**

化合物 **38** の合成法に倣い化合物 **36** を化合物 **32** に変換し、後処理を終えた後、有機層を濃縮することで化合物 **32** を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.17–7.14 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 2.57–2.52 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.34 (s, 9H), 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). LC/MS (ESI) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>IN<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>, 585.09; found 585.02.

### **Table 2 の実験の一般操作法**

反応容器で化合物 **36** (200 mg, 0.48 mmol)を溶媒に溶解し、4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル **34** を加えた後、塩基を加えた。続いて攪拌を継続し、反応液を採取し HPLC にて分析を行った。HPLC 分析は、XBridge C18 カラム (4.6 mm × 50 mm, 3.5 μm)を使用し、10 mM 酢酸アンモニウムを含むメタノールと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。化合物 **34** の当量、塩基とその当量、溶媒、反応温度、反応時間は Table 2 に示した。

### ***tert*-Butyl 2-(4-cyano-2-nitrophenyl)acetate (39)**

化合物 **38** を結晶化した際に得た母液を少量採取し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで化合物 **39** を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 1.44 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8, 149.1, 136.1, 135.4, 134.5, 128.8, 116.4, 112.9, 82.7, 41.0, 27.9 (3C). HRMS (ESI) *m/z* [M - H]<sup>-</sup> calcd for C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 261.0881; found 261.0861.

### ***tert*-Butyl 2,2-bis(4-cyano-2-nitrophenyl)acetate (40)**

化合物 **38** を結晶化した際に得た母液を少量採取し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで化合物 **40** を無色油状物として

得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.43 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 7.90 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 1.45 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.4, 149.0 (2C), 136.4 (2C), 136.3 (2C), 132.0 (2C), 129.3 (2C), 115.9 (2C), 113.9 (2C), 84.9, 51.6, 27.7 (3C). LC/MS (ESI) *m/z* [M – H]<sup>–</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>, 407.0997; found 407.0203.

### Figure 5 の実験

反応容器に化合物 **36** の THF 溶液 (4.0 g, 9.61 mmol) 及び DMF (24 mL)、炭酸セシウム (7.8 g, 24.0 mmol)、4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル **34** (2.1 g, 11.5 mmol) を加えた。混合物を 45 °C に加温して、1 時間、並びに 2 時間、5 時間、7.5 時間、72 時間、経過した時点で反応液を採取し HPLC にて分析を行った。HPLC 分析は、XBridge C18 カラム (4.6 mm × 50 mm, 3.5 μm) を使用し、10 mM 酢酸アンモニウムを含むメタノールと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。

### Figure 6 の実験

密度汎関数理論 (DFT)を用いて化合物 **32** のセシウムエノラートの構造最適化を行い、以下の Cartesian 座標を得た。プログラムは Spartan'24 (Wavefunction, Inc.; Irvine, CA, USA) を使用し、計算には B3LYP 汎関数と 6-31G(d)+LANL2DZ (I, Cs) 基底関数を使用した。

I	–1.707216	–5.065317	–2.288033
C	–0.565774	–3.265648	–2.428158
C	–1.262315	–2.071033	–2.207744
C	–0.608305	–0.834161	–2.255606
C	–1.352588	0.499142	–2.081683
C	–1.603667	1.051680	–3.509733
C	–2.742495	0.348175	–1.421099
C	–0.435760	1.530298	–1.304090
C	–0.146719	1.403327	0.092466
C	–0.820344	0.441389	1.004348
C	–0.500082	–0.930396	1.019129
C	–1.073317	–1.827295	1.912268
C	–1.993776	–1.374716	2.876068
C	–2.586440	–2.288173	3.808692
N	–3.064171	–3.033720	4.564433

C	-2.314643	-0.013580	2.926416
C	-1.747699	0.852135	1.994549
N	-2.151987	2.264359	2.132232
O	-2.303430	2.953720	1.115280
O	-2.341731	2.691324	3.272607
C	0.795554	2.291747	0.745512
O	1.074312	1.846837	2.022194
C	2.005582	2.534202	2.920250
C	1.962754	1.660533	4.180311
C	3.419850	2.540300	2.325088
C	1.509732	3.950371	3.246171
O	1.326366	3.319782	0.305429
Cs	-0.676298	5.153332	-0.969584
O	0.026260	2.464504	-2.006222
C	0.765223	-0.840920	-2.548087
C	1.444588	-2.036370	-2.760932
C	0.808082	-3.290039	-2.708417
C	1.615596	-4.541872	-2.977336
C	1.602122	-4.965986	-4.458449
H	-2.322048	-2.119817	-1.987505
H	-2.187287	0.319263	-4.079964
H	-2.171715	1.988867	-3.468654
H	-0.669887	1.249443	-4.038356
H	-3.147338	1.337003	-1.179319
H	-3.444647	-0.130144	-2.114716
H	-2.731994	-0.241304	-0.502939
H	0.238621	-1.285461	0.310469
H	-0.800798	-2.878018	1.882836
H	-3.000366	0.367275	3.674129
H	0.952005	1.634938	4.601975
H	2.265212	0.633692	3.947780
H	2.645408	2.059408	4.939569
H	3.732975	1.518003	2.083796

H	3.463319	3.145018	1.417460
H	4.125710	2.947507	3.059733
H	0.470326	3.920754	3.593402
H	2.122234	4.378127	4.049254
H	1.579520	4.600170	2.371537
H	1.310570	0.097956	-2.597384
H	2.512435	-2.008146	-2.970839
H	1.245668	-5.368074	-2.360046
H	2.652552	-4.359196	-2.668210
H	0.585027	-5.189991	-4.797911
H	2.003746	-4.170717	-5.097506
H	2.213488	-5.864487	-4.606860

### Figure 7 の実験

反応容器に化合物 **36** の THF 溶液 (4.0 g, 9.61 mmol) 及び DMF (24 mL)、炭酸セシウム、4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル **34** (2.1 g, 11.5 mmol) を加えた。混合物を加温して、2 時間経過した時点で反応液を採取し HPLC にて分析を行った。HPLC 分析は、XBridge C18 カラム (4.6 mm × 50 mm, 3.5 μm) を使用し、10 mM 酢酸アンモニウムを含むメタノールと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。炭酸セシウムの当量と反応温度は Figure 7 に示した。

### Table 3 の実験の一般操作法

反応容器で化合物 **38** (200 mg, 0.39 mmol) を溶媒 (4.9 mL) に溶解し、4-モルホリノピペリジン (79 mg, 0.47 mmol) 及び Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (8.9 mg, 9.8 μmol)、配位子 (39 μmol) を加えた。減圧脱気を行った後、1.9 M NaHMDS THF 溶液 (0.45 mL, 0.86 mmol) を加えた。混合物を加温して、1 時間経過した時点で反応液を採取し HPLC にて分析を行った。HPLC 分析は、XBridge C18 カラム (4.6 mm × 150 mm, 3.5 μm) を使用し、10 mM 酢酸アンモニウムを含むメタノールと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。溶媒と配位子、反応温度は Table 3 に示した。

### Table 4 の実験の一般操作法

反応容器で化合物 **38** (200 mg, 0.39 mmol) を DME (1.7 mL) 及び THF (0.57 mL) に溶解し、4-モ

ルホリノピペリジン (79 mg, 0.47 mmol) 及びパラジウム触媒を加えた。減圧脱気を行った後、1.9 M NaHMDS THF 溶液 (0.67 mL, 1.3 mmol) を加え、混合物を加温した。攪拌を継続した後、反応液を採取し HPLC にて分析を行った。HPLC 分析は、XBridge C18 カラム (4.6 mm × 150 mm, 3.5  $\mu$ m) を使用し、10 mM 酢酸アンモニウムを含むメタノールと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。パラジウム触媒とその当量、反応温度、反応時間は Table 4 に示した。

***tert*-Butyl 6-cyano-2-(2-(4-ethyl-3-(4-morpholinopiperidin-1-yl)phenyl)propan-2-yl)-1H-indole-3-carboxylate hydrochloride (42)**

反応容器に化合物 **38** (9.0 kg, 17.5 mol) を加え、化合物 **38** に残留したエタノールと水を DME との共沸蒸留により除去した。DME を加えて総液量を約 59 L に調整し、続いて 4-モルホリノピペリジン **35** (3.6 kg, 21.0 mol) と CX21 (0.20 kg, 0.35 mol) を添加した。混合物に 1.9 M NaHMDS THF 溶液 (27.2 kg, 57.7 mol) を 45 °C 以下に内温を保ちながらゆっくりと添加し、化合物 **31** への変換が完了するまで 35~45 °C で 1 時間攪拌を続けた。20~30 °C に冷却した後、反応混合物を酢酸イソプロピル (31.4 kg) で希釈し、続いて 17% 塩化アンモニウム水溶液 (27.0 kg) と、次いで 10% 塩化ナトリウム水溶液 (27.0 kg) で 2 回洗浄した。得られた有機層を減圧下で濃縮し、総液量が 18 L 以下になるまで濃縮した。残渣を DME (78.0 kg) で希釈し、水を加えて水分量を 3~5% に調整した。混合物に *N*-アセチル-L-システイン (0.29 kg, 1.7 mol) を添加し、40~50 °C に加温した後、1 時間攪拌した。スラリーを 15~25 °C に冷却した後、濾過し、残渣を DME (39.0 kg) で洗浄した。ろ液と洗浄液を混合した後、総液量が 18 L 以下になるまで減圧下で濃縮し、残渣をアセトン (100.0 kg) で希釈した。混合物を 40 °C 以上に加温して澄明な溶液とした後、30~40 °C に冷却した。溶液にピリジン塩酸塩 (2.2 kg, 19.2 mol) 及びエタノール (1.8 kg)、アセトン (3.6 kg) から調製した溶液をゆっくりと添加し、続いて混合物を 0 °C 以下に冷却した。得られたスラリーを濾過し、ケークをアセトン (35.6 kg) で洗浄した。湿結晶を 40 °C で減圧乾燥し、化合物 **42** (9.2 kg, 15.4 mol) を白色固体として、含量 93.4%、純度 99.2%、収率 82% で得た。HPLC 分析は、XBridge C18 カラム (4.6 mm × 150 mm, 3.5  $\mu$ m) を使用し、10 mM 酢酸アンモニウムを含むメタノールと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。mp 169.6 °C.  $^1$ H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.06 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 12.6, 2.9 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.21~3.18 (m, 1H), 3.07~2.98 (m, 4H), 2.57 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.53~2.48 (m, 2H), 2.14~2.12 (m, 2H), 1.83~1.77 (m, 8H), 1.19 (s, 9H), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).  $^{13}$ C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  162.9, 155.0, 149.6, 146.5, 135.5, 132.8, 131.1, 128.1, 123.5, 121.3,

121.2, 120.3, 117.0, 116.4, 105.7, 102.7, 79.4, 63.2 (2C), 62.3, 51.0 (2C), 48.1 (2C), 41.7, 29.8 (2C), 27.5 (3C), 26.3 (2C), 22.3, 14.7. HRMS (ESI)  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>3</sub>, 579.3306; found 579.3310.

#### ***tert*-Butyl 6-cyano-2-(2-(4-ethylphenyl)propan-2-yl)-1H-indole-3-carboxylate (41)**

化合物 **42** を結晶化した際に得た母液を少量採取し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで化合物 **41** を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.57 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.22–7.21 (m, 2H), 7.17–7.15 (m, 2H), 2.64 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  163.7, 155.1, 144.4, 142.7, 132.0, 131.9, 127.9(2C), 126.2, 124.4(2C), 122.3, 120.4, 115.5, 107.2, 104.5, 80.8, 41.6, 28.6(3C), 28.4, 28.2(2C), 15.6. HRMS (ESI)  $m/z$  [M – H]<sup>–</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 387.2078; found 387.2082.

#### Table 5 の実験の一般操作法

反応容器に化合物 **42** (10 mg, 0.017 mmol)と溶媒 (0.10 mL)、酸 (0.051 mmol)を加え、続いて攪拌を継続し、反応液を採取し HPLC にて分析を行った。HPLC 分析は、SunFire C18 カラム (4.6 mm × 150 mm, 3.5  $\mu$ m)を使用し、0.05% TFA を含むアセトニトリルと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。酸と溶媒、反応温度。反応時間は Table 5 に示した。

#### Scheme 17 の実験

化合物 **42** (25.0 g, 42.1 mmol)の TFE (125 mL)溶液に化合物 **42** の含水率が 5%となるよう水を加えた。続いて、TMSCl (7.8 g, 71.6 mmol)を加え、25 °C で 4 時間攪拌した後、反応液を採取し HPLC にて分析を行った。反応混合物を 0 °C に冷却し、アセトン (100 mL)及び 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (75 mL)、10% リン酸二水素カリウム水溶液 (25.0 g)を順次添加した後、2 時間攪拌した。スラリーを濾過した後、ケークをアセトン (100 mL)と水 (100 mL)の混合物で洗浄した。湿結晶を減圧乾燥し、化合物 **12** (17.3 g, 34.1 mmol)を白色固体として収率 81%で得た。HPLC 分析は、SunFire C18 カラム (4.6 mm × 150 mm, 3.5  $\mu$ m)を使用し、0.05% TFA を含むアセトニトリルと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。

#### **6-Cyano-2-(2-(4-ethyl-3-(4-morpholinopiperidin-1-yl)phenyl)propan-2-yl)-1H-indole-3-carboxylic acid (12)**

反応容器に化合物 **42** (8.0 kg, 13.5 mol)と TFE (55.3 kg)を加えた後、混合物を 10 °C 以下に冷

却した。TMSCl (2.9 kg, 27.0 mol)を 10 °C 以下に内温を保ちながらゆっくりと添加し、化合物 **12** への変換が完了するまで、同じ温度で 4 時間攪拌を続けた。反応混合物にアセトン (25.3 kg)及び 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (29.5 kg)、10% リン酸二水素カリウム水溶液 (8.0 kg)を順次添加し、0~10 °C で 1 時間攪拌して結晶を熟成した。得られたスラリーを濾過した後、ケークをアセトン (12.7 kg)と水 (16.0 kg)の混合物で洗浄した。湿結晶を 40 °C で減圧乾燥し、化合物 **12** (6.3 kg, 12.4 mol)を白色固体として、含量 97.5%、純度 99.6%、収率 91% で得た。HPLC 分析は、SunFire C18 カラム (4.6 mm × 150 mm, 3.5 μm)を使用し、0.05% TFA を含むアセトニトリルと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。mp 288.1 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.96 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 3.57–3.55 (m, 4H), 2.96 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.56 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.53–2.46 (m, 6H), 2.22–2.18 (m, 1H), 1.85–1.80 (m, 8H), 1.60 (s, 1H), 1.49 (qd, *J* = 12.1, 3.5 Hz, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 164.7, 156.7, 150.4, 146.0, 134.9, 132.8, 131.3, 127.6, 123.6, 121.8, 120.7, 120.3, 116.6, 116.3, 104.4, 102.7, 66.5 (2C), 61.0, 52.0 (2C), 49.3 (2C), 41.4, 29.1 (2C), 28.4 (2C), 22.1, 14.4. HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 501.2860; found 501.2860.

### Figure 8 の実験

化合物 **42** (8.0 g, 13.5 mmol)の TFE (55.3 g)溶液に、TMSCl (2.9 g, 27.0 mmol)を加え、25 °C で 4 時間攪拌した後、反応混合物を 0 °C に冷却した。アセトン (25.3 g)及び 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (25.0 g)、10% リン酸二水素カリウム水溶液 (8.0 g)を順次添加し、pH を測定しながら 72 時間攪拌した。

### Figure 9 の実験

化合物 **12** (1.0 g, 2.0 mmol)の TFE (0.56 mL)溶液に、アセトン (0.45 mL)及び 10% リン酸二水素カリウム水溶液 (3.0 mL)を添加した後、5 M 塩酸と水を徐々に加えながら、pH と HPLC 分析で上澄み濃度を測定した。HPLC 分析は、SunFire C18 カラム (4.6 mm × 150 mm, 3.5 μm)を使用し、0.05% TFA を含むアセトニトリルと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。

### Table 6 の実験の一般操作法

反応容器で化合物 **12** (100 mg, 0.20 mmol)を溶媒 (1.0 mL)に溶解し、塩基 (1.40 mmol)及び縮合剤 (0.40 mmol)を加えた。混合物を 90 °C に加温して、1 時間攪拌した後、反応液を採取し

HPLC にて分析を行った。HPLC 分析は、SunFire C18 カラム (4.6 mm × 50 mm, 3.5 μm)を使用し、0.05% TFA を含むアセトニトリルと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。溶媒と塩基、縮合剤は Table 6 に示した。

### **9-Ethyl-6,6-dimethyl-8-(4-morpholinopiperidin-1-yl)-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzo[b]carbazole-3-carbonitrile (9, alectinib free base)**

反応容器に化合物 **12** (6.0 kg, 12.0 mol)及び DMA (112.8 kg)、無水酢酸 (4.9 kg, 47.9 mol)、DIPEA (10.8 kg, 83.9 mol)を加えた。混合物を 85~95 °C に加温し、化合物 **9** への変換が完了するまで 1 時間攪拌を続けた。反応混合物をメタノール (35.6 kg)で希釈し、20~30 °C に冷却した。その後、水 (75.0 kg)を混合物にゆっくりと添加し、10~20 °C に冷却した。得られたスラリーを濾過した後、ケークをメタノール (23.7 kg)と水 (52.0 kg)の混合物で洗浄した。湿結晶を 40 °C で減圧乾燥し、化合物 **9** (4.4 kg, 9.1 mol)を白色固体として、純度 99.9%以上、収率 76%で得た。HPLC 分析は、SunFire C18 カラム (4.6 mm × 50 mm, 3.5 μm)を使用し、0.05% TFA を含むアセトニトリルと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。mp 199.2 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.70 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.61–3.59 (m, 4H), 3.23–3.21 (m, 2H), 2.79–2.74 (m, 2H), 2.70 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.51–2.45 (m, 4H), 2.36–2.30 (m, 1H), 1.93–1.87 (m, 2H), 1.75 (s, 6H), 1.63–1.56 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 179.1, 159.9, 155.4, 146.6, 136.1, 135.5, 127.6, 125.9, 125.7, 124.7, 121.5, 120.0, 116.3, 116.3, 109.3, 104.4, 66.5 (2C), 61.0, 51.5 (2C), 49.4 (2C), 36.3, 29.9 (2C), 28.3 (2C), 22.5, 14.2. HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 483.2755; found 483.2731.

### **9-Ethyl-6,6-dimethyl-10-(4-morpholinopiperidin-1-yl)-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzo[b]carbazole-3-carbonitrile (44)**

化合物 **9** を結晶化した際に得た母液を少量採取し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで化合物 **44** を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.57 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.60 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.47–3.32 (m, 4H), 2.83–2.80 (m, 2H), 2.72 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.54–2.52 (m, 2H), 2.37–2.32 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.53–1.51 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). LC/MS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 483.28; found 483.33.

### **9-Ethyl-6,6-dimethyl-8-(4-morpholinopiperidin-1-yl)-11-oxo-6,11-dihydro-5H-**

### **benzo[b]carbazole-3-carbonitrile hydrochloride (alectinib)**

反応容器に化合物 **9** (4.0 kg, 8.3 mol)及び水 (14.0 kg)、2-ブタノン (32.2 kg)、酢酸 (12.6 kg)を加えた後、混合物を 30~40 °C に加温して澄明な溶液とした。混合物を 2 M 塩酸 (8.0 kg)とエタノール (31.6 kg)の混合物に 40~65 °C に内温を保ちながらゆっくりと添加し、続いて、反応容器を水 (2.8 kg)及び 2-ブタノン (6.4 kg)、酢酸 (2.5 kg)で洗いこんだ。混合物を 55~65 °C で 1 時間攪拌して結晶を熟成した後、15~25 °C に冷却し、エタノール (63.1 kg)をゆっくりと添加した。得られたスラリーを濾過した後、ケークをエタノール (31.6 kg)で洗浄した。湿結晶を 40 °C で減圧乾燥し、アレクチニブ (3.6 kg, 6.9 mol)を白色固体として、純度 99.9% 以上、収率 84% で得た。HPLC 分析は、SunFire C18 カラム (4.6 mm × 50 mm, 3.5 μm)を使用し、0.05% TFA を含むアセトニトリルと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。mp 306.7 °C (dec.). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.83 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.03–4.00 (m, 2H), 3.85 (t, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.52–3.50 (m, 2H), 3.35–3.31 (m, 3H), 3.19–3.12 (m, 2H), 2.82 (t, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.72 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.25–2.23 (m, 2H), 1.93–1.87 (m, 2H), 1.77 (s, 6H), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 179.0, 159.9, 154.4, 146.7, 136.2, 135.6, 127.6, 126.4, 125.8, 124.7, 121.5, 120.0, 116.7, 116.3, 109.2, 104.5, 63.3(2C), 62.4, 50.5(2C), 48.2(2C), 36.4, 29.9(2C), 26.3(2C), 22.5, 14.2. HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 483.2755; found 483.2731.

## 第二章の実験

### Scheme 25 の実験

化合物 **36** の THF 溶液 (7.50 g, 18.0 mmol)に DMF (45 mL)及び炭酸セシウム (17.6 g, 54.0 mmol)、4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル **34** (4.0 g, 21.6 mmol)を加え、30 °C で 4 時間攪拌した。反応液を THF (38 mL)で希釈し酢酸 (5.5 mL)と水 (38 mL)を加えて酢酸エチル (38 mL)で抽出した。有機層に THF (38 mL)及び水 (38 mL)、亜ジチオン酸ナトリウム (9.4 g, 43.2 mmol)を加え、30 °C で 1 時間攪拌した後。水層を除去した。有機層を 15% 塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、1 M 塩酸 (6.8 g)を添加した後、25 °C で 0.5 時間攪拌した。反応液を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (21 mL)で洗浄した後、有機層にエタノールを加えながら減圧下で濃縮し、得たエタノール溶液を採取し HPLC にて分析を行った。HPLC 分析は、XBridge C18 カラム (4.6 mm × 50 mm, 3.5 μm)を使用し、10 mM 酢酸アンモニウムを含むメタノールと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。

### ***tert*-Butyl 6-cyano-2-(2-(4-ethyl-3-iodophenyl)propan-2-yl)benzofuran-3-carboxylate (58)**

化合物 **38** を結晶化した際に得た母液を少量採取し、*n*-ヘキサンと酢酸エチルを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで化合物 **58** を無色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.15–7.10 (m, 2H), 2.69 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.83 (s, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.4, 161.7, 151.3, 146.6, 144.6, 136.5, 132.1, 128.2, 127.3, 126.2, 122.8, 119.2, 115.3, 111.1, 107.4, 100.3, 82.2, 42.5, 33.6 (2C), 28.7 (3C), 27.9, 14.6. HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>INNaO<sub>3</sub>, 538.0850; found 538.0861.

### ***tert*-Butyl 4-methyl-4-(3-(methylsulfonamido)phenyl)-3-oxopentanoate (64a)**

化合物 **57** (6.0 g, 31.0 mmol)のピリジン (7.5 mL)溶液に塩化メタンスルホニルホニル (2.6 mL, 34.2 mmol)を 0 °C で加えて、30 分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮し、化合物 **63a** を粗生成物として得た。化合物 **63a** (400 mg, 1.47 mmol)の THF (2.4 mL)溶液に酢酸 *tert*-ブチル (205 mg, 1.77 mmol)と 1.3 M LiHMDS THF 溶液 (5.0 mL, 6.49 mmol)を 0 °C で加えて、室温で 30 分間攪拌した。反応液に 5 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を食塩水で洗浄した。有機層を濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 **64a** (489 mg, 1.38 mmol)を白色固体として、収率 93%で得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38–7.05 (m, 4H), 6.55 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.42 (s, 9H). LC/MS (ESI) *m/z* [M – H]<sup>–</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>S, 354.1; found 354.1.

### ***tert*-Butyl 4-(3-acetamidophenyl)-4-methyl-3-oxopentanoate (64b)**

化合物 **57** (5.0 g, 25.9 mmol)の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL)溶液にピリジン (4.5 g, 56.9 mmol)と無水酢酸 (3.17 g, 31.0 mmol)を室温で加えて、5 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を食塩水と 2 M 塩酸で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、化合物 **63b** を粗生成物として得た。化合物 **63b** (1.0 g, 4.25 mmol)の THF (5.0 mL)溶液に酢酸 *tert*-ブチル (592 mg, 5.10 mmol)と 1.3 M LiHMDS THF 溶液 (7.19 mL, 9.35 mmol)を 0 °C で加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に 2 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を 2 M 塩酸と食塩水で洗浄した。有機層を濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 **64b** (326 mg, 1.02 mmol)を白色固体として、収率 24%で得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61–7.02 (m, 5H), 3.70–3.22 (m, 2H), 2.29–1.95 (m, 3H), 1.60–1.30 (m, 15H). LC/MS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>, 264.12; found 264.22 (detected as the de-*tert* butylated fragment).

### **tert-Butyl 4-(3-((tert-butoxycarbonyl)amino)phenyl)-4-methyl-3-oxopentanoate (64c)**

化合物 **57** (10.0 g, 51.7 mmol) の THF (50 mL) 溶液に二炭酸ジ-*tert*-ブチル (11.9 g, 54.3 mmol) を室温で加えて、80 °C で 2 時間攪拌した。反応液を室温に冷却して水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を食塩水で洗浄した。続いて、有機層を濃縮し、化合物 **63c** を粗生成物として得た。化合物 **63c** (1.0 g, 3.41 mmol) の THF (4.0 mL) 溶液に酢酸 *tert*-ブチル (416 mg, 3.58 mmol) と 1.3 M LiHMDS THF 溶液 (9.18 mL, 11.93 mmol) を 0 °C で加えて、室温で終夜攪拌した。反応液に 2 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を食塩水で洗浄した。有機層を濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 **64c** (339 mg, 0.90 mmol) を薄い黄色の油状物として、収率 26% で得た。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.33 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35–7.33 (m, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87–6.85 (m, 1H), 3.21 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.38 (s, 6H), 1.33 (s, 9H). LC/MS (ESI) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NNaO<sub>5</sub>, 400.2; found 400.3.

### **tert-Butyl 4-(3-(((dimethylamino)methylene)amino)phenyl)-4-methyl-3-oxopentanoate (69)**

反応容器に化合物 **57** (2.9 kg, 15.1 mol) 及びトルエン (12.7 kg)、DMF-DMA (2.0 kg, 16.6 mol) を加えた。続いて 70~80 °C に加温し、化合物 **68** への変換が完了するまで 30 分間攪拌を続けた。反応混合物を 60 °C 以下に冷却した後、溶媒が留出しなくなるまで減圧下で濃縮した。残渣を THF (6.7 kg) で希釈し、-10~10 °C に冷却した。1.3 M LiHMDS THF 溶液 (34.9 L, 45.3 mol) と THF (3.3 kg) で希釈した酢酸 *tert*-ブチル (1.9 kg, 16.6 mol) を順次、混合物にゆっくりと添加した。10 °C 以下に内温を保ちながら、化合物 **69** への変換が完了するまで 2 時間攪拌を続けた。20% 塩化アンモニウム水溶液 (37.5 kg) 及び酢酸エチル (16.9 kg)、*n*-ヘプタン (12.8 kg) を 15 °C 以下で反応混合物に加えた。攪拌した後、混合物を静置し、水層を除去した。有機層を 20% 塩化アンモニウム水溶液 (37.5 kg) と 20% 塩化ナトリウム水溶液 (37.5 kg) で順次洗浄した後、得られた有機層を溶媒が留出しなくなるまで減圧下で濃縮した。残渣に *n*-ヘプタン (7.7 kg) を加え、混合物を溶媒が留出しなくなるまで減圧下で濃縮し、化合物 **69** を黄色油状物として得た。生成物は更なる精製を行わずに次の反応に使用した。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.74 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.43 (s, 6H), 1.38 (s, 9H). LC/MS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 333.2; found 333.4.

### **Methyl-2-(3-(((dimethylamino)methylene)amino)phenyl)-2-methylpropanoate (68)**

化合物 **69** の合成法に倣い化合物 **57** を化合物 **68** に変換した後、反応液を濃縮することで化

合物 **68** を淡黄色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.68 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6, Hz, 1H), 6.83 (dq, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.79–6.75 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), LC/MS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 249.2; found 249.3.

#### **Table 8 の実験の一般操作法**

反応容器に化合物 **69** (130 mg, 0.39 mmol)を NMP (1.3 mL)に溶解し、2-フルオロ-5-ヨードニトロベンゼン **65** (110 mg, 0.41 mmol)、塩基 (1.2 mmol)を加えた後、混合物を加温した。攪拌を継続した後、反応液を採取し HPLC にて分析を行った。HPLC 分析は、Kinetex XB C18 カラム (3 mm × 50 mm, 2.6  $\mu$ m)を使用し、0.05% TFA を含むアセトニトリルと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。塩基と反応温度、反応時間は Table 8 に示した。

#### **tert-Butyl 2-(2-((dimethylamino)methylene)amino)phenyl)propan-2-yl)-6-iodobenzofuran-3-carboxylate hydrochloride (74)**

反応容器に化合物 **69** (5.0 kg, 15.1 mol)及び NMP (51.6 kg)、2-フルオロ-5-ヨードニトロベンゼン **65** (4.2 kg, 15.9 mol)、炭酸セシウム (19.7 kg, 60.4 mol)を加えた。混合物を 40 °C に加温し、化合物 **70** への変換が完了するまで 5 時間攪拌を続けた。続いて、反応混合物を 100 °C に加温し、化合物 **71** への変換が完了するまで 3 時間攪拌を続けた。反応混合物を 20~30 °C に冷却し、*n*-ヘプタン (17.1 kg)及び酢酸エチル (22.7 kg)で希釈した。混合物を水 (75.4 kg)及び 20% 塩化アンモニウム水溶液 (50.2 kg)、20% 塩化ナトリウム水溶液 (50.2 kg)で順次洗浄した。得られた有機層を溶媒が留出しなくなるまで減圧下で濃縮した。酢酸エチルを加えて酢酸エチル量を化合物 **71** に対して 7 v/w に調整した後、30~40 °C に加温し、4 M 塩化水素の酢酸エチル溶液 (755.5 mL, 3.0 mol)を混合物に加えた。種晶 (**74**, 1.6 g)と 4 M 塩化水素の酢酸エチル溶液 (3.8 L, 15.1 mol)を混合物に順次加え、30~40 °C で 1 時間攪拌して結晶を熟成した。続いて 25 °C に冷却し、1 時間攪拌して結晶を熟成した。得られたスラリーを濾過した後、ケークを酢酸エチル (29.0 kg)で洗浄した。湿結晶を 40 °C で減圧乾燥し、化合物 **74** (7.3 kg, 12.9 mol)を白色固体として、純度 98.7%、収率 85%で得た。HPLC 分析は、Kinetex XB C18 カラム (3 mm × 50 mm, 2.6  $\mu$ m)を使用し、0.05% TFA を含むアセトニトリルと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。mp 201.1 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.17 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62–7.54 (m, 4H), 7.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.33 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  168.1, 162.8, 153.1, 152.5, 149.6, 137.2, 132.8, 129.6, 127.2, 124.5, 123.1, 120.5, 118.6, 117.3, 110.8, 87.9, 81.9, 44.4, 43.2, 39.8, 28.7 (2C), 28.1 (3C). HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 533.1296; found 533.1281.

**tert-Butyl-4-(3-(((dimethylamino)methylene)amino)phenyl)-2-(4-iodo-2-nitrophenyl)-4-methyl-3-oxopentanoate (70)**

化合物 **74** の合成法に倣い化合物 **69** (6.8 g, 20.5 mmol)を化合物 **70** に変換した後、反応液に酢酸エチルと *n*-ヘプタンを加え、混合物を水、並びに、塩化アンモニウム水溶液、食塩水で洗浄した。有機層を濃縮した後、塩化水素の酢酸エチル溶液を加えて結晶化し、化合物 **70** の塩酸塩 (8.5 g, 13.2 mmol)を白色の固体として、収率 64%で得た。mp 169.6 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.25 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.25–7.22 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.05–7.04 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 205.5, 166.1, 153.4, 148.8, 142.9, 142.3, 138.0, 133.2, 132.7, 130.3, 127.5, 124.5, 118.1, 118.0, 94.7, 82.8, 54.9, 53.9, 44.1, 38.3, 27.9 (3C), 25.3, 24.7. HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, 580.1303; found 580.1306.

**6-Iodo-2-(2-(3-(*N*-(methylsulfonyl)methylsulfonamido)phenyl)propan-2-yl)benzofuran-3-carboxylic acid (77)**

反応容器に化合物 **74** (33.0 kg, 58.0 mol)及び 2-プロパノール (128.8 kg)、そして、水 (99.0 kg)と水酸化リチウム一水和物 (9.7 kg, 231.2 mol)から調製した溶液を加えた。混合物を 80 °C に加温し、化合物 **75** への変換が完了するまで 5 時間攪拌を続けた。その後、反応混合物を 40 °C 以下に冷却し、酢酸エチル (296.0 kg)で希釈した。混合物を 10% 塩化ナトリウム水溶液 (330.0 kg)で 2 回洗浄し、得られた有機層を溶媒が留出しなくなるまで減圧下で濃縮した。残渣に酢酸エチル (73.9 kg)を加えた後、混合物を溶媒が留出しなくなるまで減圧下で濃縮した。残渣に酢酸エチル (236.9 kg)を加えた後、混合物を溶媒が留出しなくなるまで減圧下で濃縮した。残渣にアセトニトリル (108.6 kg)及び DIPEA (30.0 kg, 232.1 mol)を加え、混合物を -5~5 °C に冷却した。塩化メタンスルホニル (15.3 kg, 133.6 mol)をゆっくりと加え、化合物 **76** への変換が完了するまで 1 時間攪拌を続けた。反応混合物を酢酸エチル (248.5 kg)で希釈し、20 °C に加温した。混合物を 10% リン酸二水素カリウム水溶液 (277.7 kg)で 2 回、次いで 10% 塩化ナトリウム水溶液 (277.7 kg)で、順次洗浄した。得られた有機層を溶媒が留出しなくなるまで減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (124.4 kg)で希釈し、混合物を溶媒が留出しなくなるまで減圧下で濃縮した。酢酸エチルを加えて、酢酸エチル量を化合物 **74** に対して 3 v/w に調整した後、混合物にギ酸 (224.2 kg)を 40 °C 以下で加えた。混合物を 45~55 °C に加温し、化合物 **77** への変換が完了するまで 2 時間攪拌を続けた。種晶 (**77**, 3.7 g)を加え、2 時間攪拌を続けた。0~10 °C に冷却し、1 時間攪拌して結晶を熟成した。得られたスラリーを濾過した後、

ケークを水 (184.6 kg)で洗浄した。湿結晶を 40 °C で減圧乾燥し、化合物 **77** (26.1 kg, 45.2 mol) を白色固体として、純度 98.7%、収率 78%で得た。HPLC 分析は、Kinetex XB C18 カラム (3 mm × 50 mm, 2.6 μm)を使用し、0.05% TFA を含むアセトニトリルと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。mp 270.9 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.09 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.39–7.31 (m, 4H), 3.46 (s, 6H), 3.33 (s, 1H), 1.83 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 169.3, 164.2, 153.1, 149.2, 134.0, 133.2, 129.5, 129.3, 128.7, 128.1, 127.3, 124.1, 120.6, 109.8, 89.4, 43.3 (2C), 42.9, 28.4 (2C). HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>INNaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>, 599.9618; found 599.9621.

#### **tert-Butyl 2-(2-(3-aminophenyl)propan-2-yl)-6-iodobenzofuran-3-carboxylate (75)**

化合物 **77** の合成法に倣い化合物 **74** を化合物 **75** に変換した後、*n*-ヘキサンと酢酸エチルを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで化合物 **75** を無色油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.44–6.40 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.35 (s, 9H). LC/MS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>INO<sub>3</sub>, 478.1; found 478.2.

#### **tert-Butyl 6-iodo-2-(2-(3-(methylsulfonyl)methylsulfonamido)phenyl)propan-2-yl)benzofuran-3-carboxylate (76)**

化合物 **77** の合成法に倣い化合物 **75** (4.2 g, 8.8 mmol)を化合物 **76** に変換した。反応液にリン酸二水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を食塩水で洗浄した。有機層を濃縮した後、2-プロパノールと水で結晶化し、化合物 **76** (4.3 g, 6.8 mmol)を白色の固体として、収率 78%で得た。mp 151.4 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41–7.31 (m, 4H), 3.45 (s, 6H), 1.81 (s, 6H), 1.29 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 168.5, 162.0, 153.1, 149.2, 134.1, 133.3, 129.5, 129.4, 128.9, 128.0, 127.1, 123.7, 120.7, 110.5, 89.5, 82.0, 43.3 (2C), 43.1, 28.8 (2C), 28.1(3C). HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>INNaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>, 656.0244; found 656.0238.

#### **N-(tert-Butyl)-2-methyl-6-((trimethylsilyl)ethynyl)isonicotinamide (50)**

反応容器に化合物 **49** (13.0 kg, 57.3 mol)及び CPME (83.8 kg)、トリエチルアミン (14.5 kg, 143.4 mol)を加えた。減圧下で脱気した後、混合物に PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (468.3 g, 573.4 mmol) 及びヨウ化銅(I) (109.2 g, 573.4 mmol)を加え、再度、減圧下で脱気した。混合物に TMS アセチレン (8.4 kg, 86.0 mol)を加えた後、70 °C に加温し、化合物 **50** への変換が完了するまで 1 時

間攪拌を続けた。反応混合物を 30 °C 以下に冷却し、残存するトリエチルアミンより 0.05 当量少ない 6 M 塩酸及び 15% 塩化アンモニウム水溶液 (39.1 kg)、活性炭 (1.3 kg)を加えた。混合物を 1 時間攪拌した後、6 M 塩酸 (0.53 kg)を加えて pH を 5~7 に調整した。混合物を濾過し、残渣を CPME (16.8 kg)で洗浄した。ろ液と洗浄液を混合した後、混合物を静置し、水層を除去した。得られた有機層を 10% 塩化ナトリウム水溶液 (65.0 kg)で洗浄した。有機層に *n*-ヘプタン (40.0 kg)を加え、50 °C に加温して透明な溶液とした後、25~30 °C に冷却した。溶液に種晶 (**50**, 13.0 g)を加えた後、1 時間攪拌して結晶を熟成した。スラリーに *n*-ヘプタン (40.0 kg)を 30 分間かけてゆっくりと加え、1 時間攪拌して結晶を熟成した。スラリーに *n*-ヘプタン (160.2 kg)を 1 時間かけてゆっくりと加え、1 時間かけて-10~0 °C に冷却した。得られたスラリーを濾過した後、ケークを *n*-ヘプタン (44.5 kg)で洗浄した。湿結晶を 40 °C で減圧乾燥し、化合物 **50** (14.7 kg, 51.0 mol)を白色固体として、純度 99.7%、収率 89%で得た。HPLC 分析は、Ascentis Express Phenyl-Hexyl カラム (3 mm × 50 mm, 2.7 μm)を使用し、アセトニトリルと 10 mM 酢酸アンモニウムを含む水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。mp 127.6 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 0.27 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.6, 160.1, 143.6, 143.1, 121.6, 120.4, 103.4, 95.6, 52.3, 28.8 (3C), 24.7, -0.2 (3C). HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>OSi, 289.1731; found 289.1745.

**6-((4-(*tert*-Butylcarbamoyl)-6-methylpyridin-2-yl)ethynyl)-2-(2-(*N*-(methylsulfonyl)methylsulfonamido)phenyl)propan-2-yl)benzofuran-3-carboxylic acid (78)**

化合物 **77** (123 mg, 0.426 mmol)の NMP (0.61 mL)溶液に化合物 **50** (205 mg, 0.355 mmol)、PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (12.5 mg, 0.018 mmol)、ヨウ化銅(I) (3.4 mg, 0.018 mmol)、28% アンモニア水 (0.19 mL, 2.84 mmol)を室温で加えて、40 °C で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸とリン酸二水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を食塩水で洗浄した。有機層を濃縮した後、アセトニトリルと水で結晶化し、化合物 **78** (235 mg, 0.332 mmol)を薄赤色の固体として、収率 94%で得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.13 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (dt, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 2H), 7.41~7.34 (m, 4H), 3.47 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.39 (s, 9H). LC/MS (ESI) *m/z* [M - H]<sup>-</sup> calcd for C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>, 664.2; found 664.0.

**Table 9 の実験の一般操作法**

反応容器に化合物 **78** (20 mg, 0.030 mmol)を溶媒 (0.40 mL)と縮合剤 (0.15 mmol)と添加剤 (0.15 mmol)を加えた後、混合物を加温した。攪拌を継続した後、反応液を採取し HPLC にて分析を行った。HPLC 分析は、Ascentis Express Phenyl-Hexyl カラム (3 mm × 50 mm, 2.7 μm)を

使用し、アセトニトリルと 10 mM 酢酸アンモニウムを含む水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。溶媒と縮合剤、添加剤、反応温度、反応時間は Table 9 に示した。

***N*-(*tert*-Butyl)-2-((6,6-dimethyl-8-(*N*-(methylsulfonyl)methylsulfonamido)-11-oxo-6,11-dihydronaphtho[2,3-*b*]benzofuran-3-yl)ethynyl)-6-methylisonicotinamide (80)**

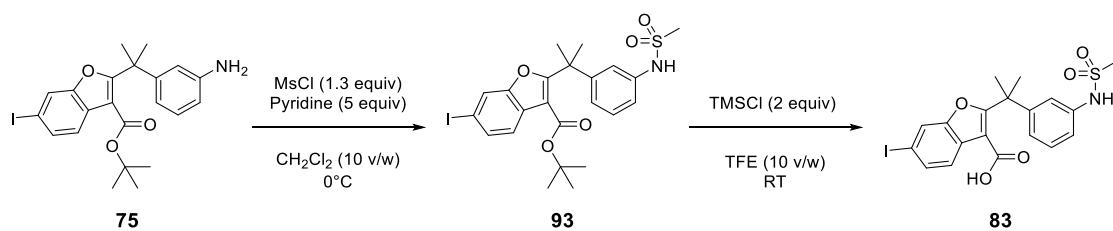
化合物 **78** (300 mg, 0.424 mmol)をアセトニトリル (6.0 mL)に懸濁させた後、1.7 M T3P 酢酸エチル溶液 (1.0 mL, 1.70 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 (159 mg, 1.06 mmol)を室温で加えて、40 °C で 5 時間攪拌した。室温に冷却した後、析出した結晶を濾取し、化合物 **80** (276 mg, 0.329 mmol)を白色の固体として、収率 78%で得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) 8.17–8.16 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.75–7.72 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 6H), 2.57 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.40 (s, 9H). LC/MS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>, 648; found 648.

***N-(tert-Butyl)-2-((6,6-dimethyl-8-(methylsulfonamido)-11-oxo-6,11-dihydronaphtho[2,3-b]benzofuran-3-yl)ethynyl)-6-methylisonicotinamide (crude CH7057288)***

化合物 **80** (270 mg, 0.32 mmol)を THF (2.7 mL)に懸濁させた後、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (390  $\mu$ L)を加えて、45 °C で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応液に酢酸 (61  $\mu$ L)と水 (5.4 mL)を加えて、析出した結晶を濾取し、粗 CH7057288 (184 mg, 0.32 mmol)を白色固体として、収率 100%で得た。mp 205.7 °C.  $^1$ H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.43 (s, 1H), 8.20–8.10 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 14.5, 1.5 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 1.40 (s, 9H).  $^{13}$ C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  179.9, 175.4, 164.6, 159.9, 154.4, 149.6, 144.2, 143.8, 142.3, 129.3, 128.4, 126.2, 125.1, 122.8, 122.3, 121.4, 118.9, 117.5, 115.7, 115.5, 113.4, 89.7, 89.0, 51.8, 40.7, 38.3, 29.0 (2C), 28.9 (3C), 24.5. HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S, 570.2057; found 570.2072.

## 化合物 83 の合成

化合物 **83** の合成は以下のように行った。



### ***tert*-Butyl 6-iodo-2-(2-(3-(methylsulfonamido)phenyl)propan-2-yl)benzofuran-3-carboxylate (93)**

反応容器に化合物 **75** (5.0 g, 10.5 mmol) 及びジクロロメタン (50 mL)、ピリジン (4.1 g, 52.4 mmol) を加えた後、混合物を 0 °C に冷却した。塩化メタンスルホニル (1.6 g, 13.6 mmol) を加えた後、2 時間攪拌を続けた。反応液にリン酸二水素カリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した後、有機層を食塩水で洗浄した。有機層を濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物 **93** (5.0 g, 9.0 mmol) を茶色の固体として、収率 86% で得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.65 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.30–7.26 (m, 1H), 7.11–7.09 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.80 (s, 6H), 1.31 (s, 9H). LC/MS (ESI) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>INNaO<sub>5</sub>S, 578; found 578.

### **6-Iodo-2-(2-(3-(methylsulfonamido)phenyl)propan-2-yl)benzofuran-3-carboxylic acid (83)**

反応容器に化合物 **93** (300 mg, 0.54 mmol) 及び TFE (3.0 mL)、TMSCl (117 mg, 1.1 mmol) を加えた。室温で 10 分攪拌した後、反応液を濃縮し、化合物 **83** (270 mg, 0.54 mmol) を茶色の固体として、収率 100% で得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.80 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08–6.96 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.79 (s, 6H). LC/MS (ESI) *m/z* [M – H]<sup>–</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>INO<sub>5</sub>S, 498; found 498.

#### **Table 10 の実験の一般操作法**

反応容器に化合物 **77** (20 mg, 0.035 mmol) 若しくは化合物 **83** (20 mg, 0.040 mmol)、アセトニトリル (0.40 mL)、トリフルオロ酢酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸を加えた。室温で攪拌を継続した後、反応液を採取し HPLC にて分析を行った。HPLC 分析には溶出液としてトリフルオロ酢酸を含むアセトニトリルと水を溶出液とする逆相クロマトグラフィーを用いた。基質とトリフルオロ酢酸無水物の当量、トリフルオロメタンスルホン酸の当量、反応時間は Table 10 に示した。HPLC 分析は、Ascentis Express Phenyl-Hexyl カラム (3 mm × 50 mm, 2.7 μm) を使用し、アセトニトリルと 10 mM 酢酸アンモニウムを含む水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。

#### **Scheme 33 の実験**

密度汎関数理論 (DFT) を用いて化合物 **89–92** の構造最適化を行い、以下の Cartesian 座標を得た。プログラムは Gaussian16<sup>57</sup> を使用し、計算には B3LYP 汎関数と 6-31G(d,p)+LANL2DZ (I) (SMD-CH<sub>3</sub>CN) 基底関数を使用した。ギブス自由エネルギーは 298.15K の条件で計算した。

化合物 **89** の最安定構造として以下の Cartesian 座標を得た。また、ギブス自由エネルギーは-2086.817420 a.u. であった。

C	3.299027	-0.350210	0.398110
C	2.839244	0.904875	-0.027321
C	1.419069	0.892858	0.261050
C	1.141029	-0.330811	0.813941
O	2.252596	-1.097405	0.909865
C	0.411018	1.914515	0.108952
C	-0.984886	1.517180	0.730586
C	-1.260603	0.056332	0.796894
C	-0.166489	-0.876871	1.315848
O	0.582770	3.018757	-0.372051
C	-0.165231	-0.839181	2.877901
C	-0.342461	-2.337433	0.845733
C	-2.081304	2.351946	0.219460
C	-3.313520	1.859132	-0.055848
C	-3.553883	0.452650	0.059610
C	-2.499258	-0.418947	0.465222
H	-0.825410	1.846541	1.781199
N	-4.800922	-0.060385	-0.241717
C	4.617409	-0.773524	0.315277
C	5.498936	0.155325	-0.235849
C	5.090317	1.424678	-0.676630
C	3.753642	1.810438	-0.575557
I	7.571679	-0.381247	-0.413935
C	-6.802911	1.624352	-1.341008
S	-6.308640	0.834368	0.183730
O	-7.251006	-0.219542	0.545585
O	-5.898190	1.824890	1.173142
C	-5.415914	-2.783849	0.247231
S	-5.008902	-1.648207	-1.070668
O	-6.157708	-1.438435	-1.945654

O	-3.701626	-1.962332	-1.637562
H	0.635382	-1.481932	3.253680
H	-1.121591	-1.214658	3.251049
H	-0.008057	0.174598	3.255414
H	-0.436867	-2.401095	-0.241658
H	0.525005	-2.924032	1.155233
H	-1.224178	-2.786840	1.308178
H	-1.863755	3.401411	0.050321
H	-4.081139	2.520771	-0.429794
H	-2.698613	-1.475118	0.549995
H	4.923403	-1.754157	0.658787
H	5.812580	2.113896	-1.098814
H	3.436958	2.790341	-0.914444
H	-7.723267	2.168048	-1.109355
H	-6.017645	2.313152	-1.655109
H	-6.981884	0.848326	-2.084425
H	-5.531966	-3.761568	-0.229005
H	-4.596388	-2.799916	0.967307
H	-6.348503	-2.455759	0.704827

化合物 **90** の最安定構造として以下の Cartesian 座標を得た。また、ギブス自由エネルギーは-1498.995279 a.u. であった。

C	-2.456369	0.595869	0.129577
C	-1.899986	-0.670278	0.365207
C	-0.491197	-0.416892	0.590587
C	-0.312286	0.936823	0.471009
O	-1.477720	1.571313	0.197093
C	0.593188	-1.309258	0.931289
C	1.942583	-0.570626	1.257185
C	2.112127	0.758601	0.590634
C	0.944638	1.746983	0.616895
O	0.500187	-2.519431	1.040973

C	0.926747	2.467864	2.001574
C	1.021639	2.806301	-0.503244
C	3.102463	-1.482280	1.173126
C	4.285146	-1.131588	0.621110
C	4.413647	0.169940	0.030310
C	3.305543	1.081879	0.025855
H	1.805655	-0.364699	2.339617
N	5.543691	0.585448	-0.566115
C	-3.798508	0.826919	-0.134485
C	-4.599152	-0.314252	-0.152234
C	-4.092853	-1.603709	0.079075
C	-2.735546	-1.792053	0.340179
I	-6.698011	-0.083770	-0.551759
C	6.786092	-1.404604	-2.014431
S	7.091412	-0.220989	-0.712916
O	7.964301	0.850058	-1.183423
O	7.352798	-0.909874	0.548611
H	0.071124	3.147338	2.045696
H	1.843990	3.050572	2.120292
H	0.849808	1.754100	2.825974
H	1.102752	2.341977	-1.489941
H	0.121173	3.423825	-0.481909
H	1.877988	3.466381	-0.348236
H	2.971248	-2.474417	1.591827
H	5.116604	-1.823406	0.614951
H	3.456438	2.042978	-0.452025
H	-4.180560	1.825094	-0.310998
H	-4.754640	-2.461968	0.055950
H	-2.342306	-2.786436	0.518718
H	7.728840	-1.934345	-2.177077
H	6.008631	-2.098680	-1.690448
H	6.488050	-0.859737	-2.911749
H	5.557314	1.518560	-0.979306

化合物 **91** の最安定構造として以下の Cartesian 座標を得た。また、ギブス自由エネルギーは-2086.812972 a.u. であった。

C	-2.751318	0.951313	0.065605
C	-1.827299	-0.072845	-0.186807
C	-0.535392	0.584593	-0.148436
C	-0.774761	1.910143	0.110432
O	-2.094435	2.158559	0.244260
C	0.790477	0.039543	-0.266776
C	1.947227	1.125344	0.084602
C	1.532052	2.498739	-0.298275
C	0.211254	3.032983	0.254124
O	1.061490	-1.117308	-0.496739
C	0.377135	3.383580	1.767415
C	-0.299383	4.280431	-0.497092
C	3.292647	0.672757	-0.364341
C	4.059075	1.486279	-1.183761
C	3.574596	2.742188	-1.554511
C	2.335145	3.247657	-1.122805
H	1.892177	1.027320	1.184071
C	-4.125111	0.773572	0.126801
C	-4.557519	-0.535008	-0.084774
C	-3.673780	-1.596418	-0.339462
C	-2.297762	-1.373428	-0.392536
I	-6.665918	-0.939688	-0.016235
H	-0.572977	3.763049	2.152602
H	1.136239	4.162321	1.878147
H	0.669091	2.512623	2.359852
H	-0.386385	4.097783	-1.571565
H	-1.283185	4.556185	-0.111663
H	0.371315	5.126523	-0.330652
H	5.046964	1.184507	-1.500739

H	2.048720	4.245319	-1.428518
H	-4.797196	1.599323	0.326062
H	-4.055323	-2.598742	-0.496535
H	-1.615564	-2.192932	-0.588514
N	3.744229	-0.592016	0.021936
S	4.560239	-1.687241	-1.163604
O	4.558702	-0.964217	-2.432566
O	5.820102	-2.096705	-0.544472
S	3.803235	-1.079715	1.726152
O	2.772387	-0.309654	2.426512
O	3.754074	-2.538237	1.730839
C	5.417282	-0.499271	2.235356
H	6.171101	-1.008635	1.635366
H	5.452551	0.582265	2.095629
H	5.512301	-0.759051	3.293182
C	3.434386	-3.072214	-1.284085
H	3.892641	-3.740054	-2.019380
H	3.355106	-3.553307	-0.311261
H	2.473542	-2.697421	-1.632055
H	4.205075	3.372641	-2.174607

化合物 **92** の最安定構造として以下の Cartesian 座標を得た。また、ギブス自由エネルギーは-1498.992308 a.u. であった。

C	-2.175846	0.860600	0.079380
C	-1.301539	-0.235461	0.096392
C	0.022083	0.354276	0.157104
C	-0.153281	1.715113	0.172948
O	-1.461066	2.047318	0.131046
C	1.315740	-0.254954	0.274695
C	2.521556	0.750542	0.405082
C	2.225574	2.145645	-0.093740
C	0.886052	2.788934	0.274933

O	1.488011	-1.468102	0.352394
C	0.946653	3.292875	1.752172
C	0.513007	3.972169	-0.643106
C	3.853439	0.166797	-0.009404
C	4.788450	0.959772	-0.701566
C	4.441958	2.237584	-1.070161
C	3.176062	2.826912	-0.784565
H	2.608319	0.848928	1.506094
C	-3.557620	0.763902	0.015862
C	-4.053253	-0.538615	-0.032017
C	-3.221781	-1.669926	-0.016257
C	-1.835456	-1.527177	0.048541
I	-6.179972	-0.821514	-0.136807
H	-0.018397	3.726410	2.028913
H	1.716159	4.064513	1.838334
H	1.176947	2.481699	2.447655
H	0.515794	3.680279	-1.696776
H	-0.485302	4.331246	-0.383960
H	1.209022	4.801586	-0.501754
H	5.765357	0.569092	-0.950716
H	2.998638	3.836748	-1.130535
H	-4.190083	1.643244	0.005924
H	-3.652086	-2.664011	-0.054954
H	-1.193551	-2.400576	0.060666
N	4.089465	-1.100155	0.361942
S	5.537995	-2.056117	0.163142
O	6.682147	-1.174122	0.384124
O	5.291132	-3.199125	1.037007
C	5.453062	-2.552036	-1.550908
H	4.536983	-3.127275	-1.697092
H	5.468840	-1.661329	-2.181390
H	6.334138	-3.171591	-1.738775
H	5.168629	2.830604	-1.617940

H 3.273970 -1.639853 0.684335

***N-(3-Iodo-6,6-dimethyl-11-oxo-6,11-dihydronaphtho[2,3-*b*]benzofuran-8-yl)-N-(methylsulfonyl)methanesulfonamide (79)***

反応容器に化合物 77 (20.0 kg, 34.6 mol) 及びアセトニトリル (157.2 kg)、トリフルオロ酢酸無水物 (14.6 kg, 69.3 mol)、およびトリフルオロメタンスルホン酸 (1.3 kg, 8.7 mol) を加えた。化合物 79 への変換が完了するまで 25 °C で 1 時間攪拌を続けた。反応混合物に水 (100.0 kg) を 1 時間かけてゆっくりと加えた後、2 時間攪拌して結晶を熟成した。得られたスラリーを濾過した後、ケークをアセトニトリル (31.4 kg) と水 (20.0 kg) の混合物で 2 回洗浄した。湿結晶を 40 °C で減圧乾燥し、化合物 79 (18.4 kg, 32.9 mol) を白色固体として、純度 97.8%、収率 95% で得た。HPLC 分析は、Ascentis Express Phenyl-Hexyl カラム (3 mm × 50 mm, 2.7 μm) を使用し、アセトニトリルと 10 mM 酢酸アンモニウムを含む水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。mp 267.5 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.28–8.26 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 6H), 1.81 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 179.8, 174.9, 155.3, 149.3, 138.7, 134.3, 132.0, 130.4 (2C), 127.6, 123.6, 123.4, 121.2, 113.3, 90.7, 43.8 (2C), 38.5, 28.3 (2C). HRMS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>INO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>, 559.9693; found 559.9686.

***N-(tert-Butyl)-2-((6,6-dimethyl-8-(methylsulfonamido)-11-oxo-6,11-dihydronaphtho[2,3-*b*]benzofuran-3-yl)ethynyl)-6-methylisonicotinamide (crude CH7057288)***

反応容器に化合物 79 (2.5 kg, 4.5 mol) と NMP (7.7 kg) を加えた。5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.6 kg, 11.2 mol) を 25 °C で 30 分間かけてゆっくりと加え、続いて 30 分間攪拌を続けた。減圧下で脱気した後、混合物にヨウ化銅(I) (2.6 g, 134 mmol) 及び PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (9.4 g, 134 mmol)、化合物 50 (1.5 kg, 5.4 mol) を加えた。混合物に 25% アンモニア水 (2.2 kg) を 1 時間かけてゆっくりと加え、CH7057288 への変換が完了するまで 1 時間攪拌を続けた。反応混合物に酢酸イソプロピル (19.6 kg) 及び酢酸 (671 g, 11.2 mol) を加え、30 分間攪拌を続けた。混合物を 30~40 °C に加温した後、水 (1.7 kg) 及び種晶 (CH7057288, 2.5 g) を順次添加し、続いて 1 時間攪拌して結晶を熟成した。スラリーに水 (0.75 kg) を加えた後、1 時間攪拌して結晶を熟成した。スラリーに水 (2.5 kg) を加えた後、1 時間攪拌して結晶を熟成した。スラリーに再び水 (2.5 kg) を加え、1 時間攪拌して結晶を熟成した。スラリーを 20~30 °C に冷却し、30 分間攪拌して結晶を熟成した。得られたスラリーを濾過した後、ケークを酢酸イソプロピル (10.9 kg) で 2 回洗浄した。湿結晶を 40 °C で減圧乾燥し、粗 CH7057288 (2.1 kg, 3.7 mol) を白色固体として、純度 99.5%、収率 83% で得た。HPLC 分析は、Ascentis Express C18 カラム (3 mm × 50 mm, 2.7

$\mu\text{m}$ )を使用し、0.05% TFA を含むアセトニトリルと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。mp 205.7  $^{\circ}\text{C}$ .  $^{\text{1}}\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.43 (s, 1H), 8.20–8.10 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (dd,  $J$  = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J$  = 14.5, 1.5 Hz, 2H), 7.39 (dd,  $J$  = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 1.40 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  179.9, 175.4, 164.6, 159.9, 154.4, 149.6, 144.2, 143.8, 142.3, 129.3, 128.4, 126.2, 125.1, 122.8, 122.3, 121.4, 118.9, 117.5, 115.7, 115.5, 113.4, 89.7, 89.0, 51.8, 40.7, 38.3, 29.0 (2C), 28.9 (3C), 24.5. HRMS (ESI)  $m/z$  [M + H] $^{+}$  calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ , 570.2057; found 570.2072.

**N-(3-iodo-6,6-dimethyl-11-oxo-6,11-dihydronaphtho[2,3-b]benzofuran-8-yl)methanesulfonamide (84)**

Crude CH7057288 の合成法に倣い化合物 **79** を化合物 **84** に変換し、後処理を終えた後、有機層を濃縮することで化合物 **84** を黄色固体として得た。 $^{\text{1}}\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.41 (s, 1H), 8.25 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (dd,  $J$  = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J$  = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.73 (s, 6H). LC/MS (ESI)  $m/z$  [M + H] $^{+}$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{INO}_4\text{S}$ , 482; found 482.

**CH7057288 の再結晶**

反応容器に粗 CH7057288 (3.0 kg, 5.1 mol) 及び DMSO (10.0 kg)、アセトン (21.4 kg)を加えた後、混合物を 35~40  $^{\circ}\text{C}$  に加温し澄明な溶液とした。溶液に水 (2.4 kg)及び種晶 (CH7057288, 3.0 g)を順次加え、1 時間攪拌して結晶を熟成した。スラリーに水 (0.3 kg)を加え、2 時間攪拌して結晶を熟成した。スラリーに再び水 (0.3 kg)を加え、2 時間攪拌して結晶を熟成した。スラリーに水 (3.0 kg)を 2 時間かけてゆっくりと加えた後、25~30  $^{\circ}\text{C}$  に冷却し、30 分間攪拌して結晶を熟成した。得られたスラリーを濾過した後、ケークをアセトン (10.7 kg)と水 (4.5 kg)の混合物で 2 回洗浄した。湿結晶を 40  $^{\circ}\text{C}$  で減圧乾燥し、CH7057288 (2.8 kg, 4.7 mol)を白色固体として、純度 99.9%、収率 92%で得た。HPLC 分析は、Ascentis Express C18 カラム (3 mm  $\times$  50 mm, 2.7  $\mu\text{m}$ )を使用し、0.05% TFA を含むアセトニトリルと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。

第三章の実験

Table 11 の実験の一般操作法

反応容器に化合物 **25** (200 mg, 0.63 mmol)をメタノール (0.60 mL)に溶解し、塩化アセチルを

加えた後、混合物を加温した。攪拌を継続した後、反応液を採取し HPLC にて分析を行った。HPLC 分析は、XBridge C18 カラム (4.6 mm × 50 mm, 3.5 µm)を使用し、10 mM 酢酸アンモニウムを含むメタノールと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。塩化アセチルの当量とその添加温度、反応温度、反応時間は Table 11 に示した。

**Table 12 の実験の一般操作法**

反応容器に化合物 **93** (200 mg, 0.60 mmol)を THF (1.0 mL)に溶解し、酢酸 *tert*-ブチル (77 mg, 0.66 mmol)と塩基を加えた後、混合物を加温した。攪拌を継続した後、反応液を採取し HPLC にて分析を行った。HPLC 分析は、XBridge C18 カラム (4.6 mm × 50 mm, 3.5 µm)を使用し、10 mM 酢酸アンモニウムを含むメタノールと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。塩基とその当量、反応温度、反応時間は Table 12 に示した。

#### ***tert*-Butyl 4-(4-ethyl-3-iodophenyl)-4-methyl-3-oxopentanoate (36)**

反応容器に化合物 **25** (25.0 g, 78.6 mmol)とメタノール (75.0 mL)を加えた後、混合物を 0 °C 以下に冷却し、塩化アセチル (24.7 g, 314 mmol)をゆっくりと混合物に添加した。混合物を 35 ~45 °C に加温し、化合物 **93** への変換が完了するまで 2 時間攪拌を続けた。反応混合物を濃縮して総液量を 2 v/w に調整し、TBME (125 mL)と 10% 塩化ナトリウム水溶液 (100 g)を残渣に加えた。攪拌した後、混合物を静置し、水層を除去した。有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 g)で洗浄した後、得られた有機層に THF を加えながら減圧下で濃縮し、溶媒を THF に置換した。THF を加えて総液量を 3 v/w に調整した後、混合物を 0 °C 以下に冷却し、24% LiHMDS THF 溶液 (139 g, 196 mmol)をゆっくりと添加した。混合物に酢酸 *tert*-ブチル (10.5 g, 90.4 mmol)を 0~10 °C でゆっくりと添加した後、化合物 **36** への変換が完了するまで 1 時間攪拌を続けた。水 (12.5 g)と 6 M 塩酸 (86.4 g)を反応混合物に添加し、続いて 20~30 °C に加温した。攪拌した後、混合物を静置し、水層を除去した。有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (50.0 g)で洗浄し、得られた有機層を減圧下で 2 v/w になるまで濃縮し、化合物 **36** を THF 溶液として得た。生成物は更なる精製を行わずに次の反応に使用した。NMR 分析は、取得した化合物 **36** の THF 溶液を濃縮して分析に用いた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H) 3.18 (s, 2H), 2.71 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 205.1, 166.6, 145.6, 142.4, 136.8, 128.7, 126.6, 101.1, 81.6, 52.2, 45.8, 33.7, 28.0 (3C), 24.8 (2C), 14.4. HRMS (ESI) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>INaO<sub>3</sub>, 439.0741; found 439.0745.

#### **Methyl 2-(4-ethyl-3-iodophenyl)-2-methylpropanoate (93)**

化合物 **36** の合成法に倣い化合物 **25** を化合物 **93** に変換し、後処理を終えた後、有機層を濃縮することで化合物 **93** を黄色油状物として得た。化合物 **93** は文献既知<sup>18h</sup>であり、分析値が一致することを確認した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.27–7.24 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.72–2.69 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.19 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H). LC/MS (ESI) *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>IO<sub>2</sub>, 333.03; found 333.00.

**Table 13 の実験の一般操作法**

反応容器に化合物 **36** (50 mg, 0.12 mmol)を溶媒に溶解し、4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル **34** (26 mg, 0.14 mmol) 若しくは4-フルオロ-3-ニトロベンゾニトリル **94** (24 mg, 0.14 mmol)を加えた後、添加剤及び塩基を加えた。室温で攪拌を継続した後、反応液を採取し HPLC にて分析を行った。HPLC 分析は、XBridge C18 カラム (4.6 mm × 50 mm, 3.5 μm)を使用し、10 mM 酢酸アンモニウムを含むメタノールと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。溶媒とその倍量、塩基とその当量、添加剤とその当量、反応時間は Table 13 に示した。

**tert-Butyl 6-cyano-2-(2-(4-ethyl-3-iodophenyl)propan-2-yl)-1H-indole-3-carboxylate (38)**

反応容器に化合物 **36** (15.0 g, 36.0 mmol) の THF 溶液と 4-フルオロ-3-ニトロベンゾニトリル **94** (7.78 g, 46.8 mmol)、THF (124 mL)を加え、混合物を 0~10 °C に冷却した。混合物に 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (30.2 mL, 241 mmol)を添加し、化合物 **32** への変換が完了するまで 0~10 °C で 4 時間攪拌を続けた。反応混合物にメタノール (2.31 g, 72.0 mmol)を添加し、4-フルオロ-3-ニトロベンゾニトリル **94** が消失するまで、0~10 °C で 1 時間攪拌を続けた。反応混合物を 20~30 °C に加温した後、クエン酸一水和物 (12.6 g)及び塩化ナトリウム (3.00 g)、水 (29.8 g)から調製した溶液を混合物に添加し、続いて炭酸水素ナトリウム (2.30 g)と塩化ナトリウム (4.50 g)、水 (45.0 g)から調製した溶液を更に添加した。攪拌した後、混合物を静置し、水層を除去した。有機層を THF (30.0 mL)で希釀し、次いで炭酸水素ナトリウム (2.30 g)及び塩化ナトリウム (4.50 g)、水 (45.0 g)から調製した溶液で洗浄した。有機層に水 (68.8 g)を添加し、続いて亜ジチオン酸ナトリウム (24.5 g, 含量 89.6%, 126 mmol)を 20~30 °C でゆっくりと混合物に添加した。続いて、化合物 **37** への変換が完了するまで更に 4 時間攪拌を続けた後、反応混合物を静置し、水層を除去した。得られた有機層を TBME (45.0 mL)で希釀した後、4 M 塩酸 (30.0 mL)を 20~30 °C で添加した。続いて、化合物 **38** への変換が完了するまで更に 1 時間攪拌を続けた。反応混合物を静置し、水層を除去した。続いて有機層を 0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (60.1 mL)で洗浄した。得られた有機層にエタノールを加えながら減圧下で濃縮し、溶媒をエタノールに置換した。エタノールを加えて総液量を 13 v/w に調整し

た後、混合物を 55~65 °C に加温し、続いて水 (45.0 g)をゆっくりと添加した。15~25 °C に冷却し、1 時間攪拌して結晶を熟成した。得られたスラリーを濾過した後、ケークをエタノール (75.1 mL)と水 (22.5 g)の混合物で洗浄した。湿結晶を 50 °C で減圧乾燥し、化合物 **38**(13.6 g, 26.5 mmol)を白色固体として、純度 99.5%以上、收率 73%で得た。HPLC 分析は、XBridge C18 カラム (4.6 mm × 50 mm, 3.5  $\mu$ m)を使用し、10 mM 酢酸アンモニウムを含むメタノールと水を移動相とした逆相クロマトグラフィー法で実施した。mp 238.8 °C.  $^1$ H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.03 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 2.61 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.24 (s, 9H), 1.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).  $^{13}$ C NMR (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  163.4, 155.3, 148.7, 143.7, 136.3, 133.5, 131.7, 128.7, 126.8, 124.3, 122.0, 120.9, 117.1, 106.1, 103.6, 100.4, 80.2, 41.7, 33.4, 30.0 (2C), 28.2 (3C), 15.3. HRMS (ESI) *m/z* [M - H]<sup>-</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 513.1044; found 513.1044.

## 参考文献

- 1) (a) Miao, Y.; Hu, Y.; Yang, J.; Liu, T.; Sun, J.; Wang, X. Natural Source, Bioactivity and Synthesis of Benzofuran Derivatives. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 27510–27540.  
(b) Umer, S. M.; Solangi, M.; Khan, K. M.; Saleem, R. S. Z. Indole-Containing Natural Products 2019–2022: Isolations, Reappraisals, Syntheses, and Biological Activities. *Molecules* **2022**, *27*, 7586.  
(c) Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma, A. K.; Choi, E. H. Biomedical Importance of Indoles. *Molecules* **2013**, *18*, 6620–6662.  
(d) Bigal, M. E.; Tepper, S. J. Ergotamine and dihydroergotamine: A review. *Curr. Pain Headache Rep.* **2003**, *7*, 55–62.  
(e) Hanks, G. W.; Conno, F.; Cherny, N.; Hanna, M.; Kalso, E.; McQuay, H. J.; Mercadante, S.; Meynadier, J.; Poulain, P.; Ripamonti, C.; Radbruch, L.; Casas, J. R.; Sawe, J.; Twycross, R. G.; Ventafridda, V. Morphine and Alternative Opioids in Cancer Pain: the EAPC Recommendations. *Br. J. Cancer* **2001**, *84*, 587–593.
- 2) (a) Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. The Total Synthesis of Strychnine. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749–4751.  
(b) Knight, S. D.; Overman, L. E.; Pairaudeau, G. Synthesis Applications of Cationic Aza-Cope Rearrangements. 26. Enantioselective Total Synthesis of (-)-Strychnine. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293–9294.  
(c) Rawal, V. H.; Iwasa, S. A Short, Stereocontrolled Synthesis of Strychnine. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2685–2686.  
(d) Kuehne, M. E.; Xu, F. Syntheses of Strychnan- and Aspidospermatan-Type Alkaloids. 10. An Enantioselective Synthesis of (-)-Strychnine through the Wieland–Gumlich Aldehyde. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9427–9433.  
(e) Eichberg, M. J.; Dorta, R. L.; Lamottke, K.; Vollhardt, K. P. C. The Formal Total Synthesis of ( $\pm$ )-Strychnine via a Cobalt-Mediated [2 + 2 + 2]Cycloaddition. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2479–2481.  
(f) Martin, S. F.; Clark, C. W.; Ito, M.; Mortimore, M. A Biomimetic Approach to the Strychnos Alkaloids. A Novel, Concise Synthesis of ( $\pm$ )-Akuammicine and a Route to ( $\pm$ )-Strychnine. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9804–9805.  
(g) Kaburagi, Y.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. Total Synthesis of (-)-Strychnine. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10246–10247.  
(h) Beemelmanns, C.; Reissig, H. U. A Short Formal Total Synthesis of Strychnine with a Samarium

- Diiodide Induced Cascade Reaction as the Key Step. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8021–8025.
- (i) Martin, D. B. C.; Vanderwal, C. D. A Synthesis of Strychnine by a Longest Linear Sequence of Six Steps. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 649–651.
- (j) Jones, S. B.; Simmons, B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. C. Collective Synthesis of Natural Products by Means of Organocascade Catalysis. *Nature* **2011**, *475*, 183–188.
- (k) Wang, Z.; Chen, L.; Yao, Y.; Liu, Z.; Gao, J.; She, X.; Zheng, H. Dearomatization of Indole via Intramolecular [3 + 2] Cycloaddition: Access to the Pentacyclic Skeleton of Strychnos Alkaloids. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4439–4443.
- (l) Wang, P.; Chen, J.; He, W.; Song, J.; Song, H.; Wei, H.; Xie, W. An Asymmetric Synthesis of (+)-Isostrychnine Based on Catalytic Asymmetric Tandem Double Michael Addition. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5476–5479.
- (m) Cannon, J. S.; Overman, L. E. Is There No End to the Total Syntheses of Strychnine? Lessons Learned in Strategy and Tactics in Total Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4288–4311.
- (n) He, W.; Wang, P.; Chen, J.; Xie, W. Recent Progress in the Total Synthesis of Strychnos Alkaloids. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1046–1056.
- 3) (a) Marion, F.; Williams, D. E.; Patrick, B. O.; Hollander, I.; Mallon, R.; Kim, S. C.; Roll, D. M.; Feldberg, L.; Van Soest, R.; Andersen, R. J. Liphagal, a Selective Inhibitor of PI3 Kinase  $\alpha$  Isolated from the Sponge Aka coralliphaga: Structure Elucidation and Biomimetic Synthesis. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 321–324.
- (b) Pereira, A. R.; Strangman, W. K.; Marion, F.; Feldberg, L.; Roll, D.; Mallon, R.; Hollander, I.; Andersen, R. J. Synthesis of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Inhibitory Analogues of the Sponge Meroterpenoid Liphagal. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 8523–8533.
- (c) Mehta, G.; Likhite, N. S.; Kumar, A. C. S. A Concise Synthesis of the Bioactive Meroterpenoid Natural Product ( $\pm$ )-Liphagal, a Potent PI3K Inhibitor. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5260–5262.
- (d) George, J. H.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. Enantiospecific, Biosynthetically Inspired Formal Total Synthesis of (+)-Liphagal. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2394–2397.
- (e) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Alvarez, E.; Cano, M. J.; Haidour, A.; Alvarez-Manzaneda, R. Enantioselective Total Synthesis of the Selective PI3 Kinase Inhibitor Liphagal. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4450–4453.
- (f) Deore, V.; Lohar, M. K.; Mundada, R.; Roychowdhury, A.; Vishwakarma, R.; Kumar, S. Efficient Synthesis of Key Intermediate Toward Liphagal Synthesis. *Synth. Commun.* **2010**, *41*, 177–183.
- (g) Day, J. J.; McFadden, R. M.; Virgil, S. C.; Kolding, H.; Alleva, J. L.; Stoltz, B. M. The Catalytic Enantioselective Total Synthesis of (+)-Liphagal. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6814–6818.

- (h) Kamishima, T.; Kikuchi, T.; Narita, K.; Katoh, T. Biogenetically Inspired Total Synthesis of (+)-Liphagal: A Potent and Selective Phosphoinositide 3-Kinase  $\alpha$  (PI3K $\alpha$ ) Inhibitor from the Marine Sponge Aka coralliphaga. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3443–3450.
- (i) Huynh, K. Q.; Seizert, C. A.; Ozumerzifon, T. J.; Allegretti, P. A.; Ferreira, E. M. Platinum-Catalyzed  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbene Formation in the Formal Syntheses of Frondosin B and Liphagal. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 294–297.
- (j) Wang, J. L.; Li, H. J.; Wu, Y. C. Divergent Synthesis of Marine Natural Products Siphonodictyal B, Corallidictyals C/D, and Liphagal Based on the Early Presence of an Aldehyde Group Instead of a Late-Stage Introduction. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8716–8723.
- (k) Tao, E.; Inoue, M.; Jeong, T.; Kim, I. S.; Yoshimitsu, T. Total Synthesis of  $(\pm)$ -Liphagal via Organic-Redox-Driven Palladium-Catalyzed Hydroxybenzofuran Formation. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9064–9070.
- (l) Jeong, T.; Okanishi, Y.; Yotsui, S.; Kim, I. S.; Yoshimitsu, T. Organic Redox Cascade Cyclization of 2-Alkynylquinones by Ascorbic Acid in Combination with a Copper Catalyst and Its Application to Formal Synthesis of Liphagal. *New J. Chem.* **2023**, *47*, 3425–3429.
- 4) Martins, P.; Jesus, J.; Santos, S.; Raposo, L. R.; Roma-Rodrigues, C.; Baptista, P. V.; Fernandes, A. R. Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and the Paradigm Shift towards the Use of Nanomedicine's Tool Box. *Molecules* **2015**, *20*, 16852–16891.
- 5) (a) Luo, W.; Liu, Y.; Qin, H.; Zhao, Z.; Wang, S.; He, W.; Tang, S.; Peng, J. Nitrogen-Containing Heterocyclic Drug Products Approved by the FDA in 2023: Synthesis and Biological Activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2024**, *279*, 116838.  
(b) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274  
(c) Gomtsyan, A. Heterocycles in Drugs and Drug Discovery. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2012**, *48*, 7–10.
- 6) (a) Bien, J.; Davulcu, A.; DelMonte, A. J.; Fraunhoffer, K. J.; Gao, Z.; Hang, C.; Hsiao, Y.; Hu, W.; Katipally, K.; Littke, A. et al. The First Kilogram Synthesis of Beclabuvir, an HCV NS5B Polymerase Inhibitor. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 1393–1408.  
(b) Scott, J. P.; Alam, M.; Bremeyer, N.; Goodyear, A.; Lam, T.; Wilson, R. D.; Zhou, G. Mitsunobu Inversion of a Secondary Alcohol with Diphenylphosphoryl azide. Application to the Enantioselective Multikilogram Synthesis of a HCV Polymerase Inhibitor. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1116–1123.

- (c) Williams, M. J.; Chen, Q.; Codan, L.; Dermenjian, R. K.; Dreher, S.; Gibson, A. W.; He, X.; Jin, Y.; Keen, S. P.; Lee, A. Y. et al. Process Development of the HCV NS5B Site D Inhibitor MK-8876. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1227–1238.
- (d) Cabri, W.; Roletto, J.; Olmo, S.; Fonte, P.; Ghetti, P.; Songia, S.; Mapelli, E.; Alpegiani, M.; Paissoni, P. Development of a Practical High-Yield Industrial Synthesis of Pergolide Mesylate. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 198–202.
- (e) Wong, G.; Lim, L. R.; Tan, Y. Q.; Go, M. K.; Bell, D. J.; Freemont, P. S.; Yew, W. S. Reconstituting the Complete Biosynthesis of D-Lysergic Acid in Yeast. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 712.
- (f) Rönn, M.; McCubbin, Q.; Winter, S.; Veige, M. K.; Grimster, N.; Alorati, T.; Plamondon, L. Expedient Synthesis of MLN1251, A CCR5 Antagonist for Treatment of HIV. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 241–245.
- 7) (a) Anderson, N. G. *Practical Process Research & Development*; Academic Press: San Diego, CA, 2000.
- (b) Yasuda, N. *The Art of Process Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011.
- (c) Federsel, H. Chemical Process Research and Development in the 21st Century: Challenges, Strategies, and Solutions from a Pharmaceutical Industry Perspective. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 671–680.
- (d) Zhang, T. Y. Process Chemistry: The Science, Business, Logic, and Logistics. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2583–2595.
- 8) 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (平成 16 年厚生労働省令第 179 号)
- 9) Butters, M.; Catterick, D.; Craig, A.; Curzons, A.; Dale, D.; Gillmore, A.; Green, S. P.; Marziano, I.; Sherlock, J.; White, W. Critical Assessment of Pharmaceutical Processes—A Rationale for Changing the Synthetic Route. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3002–3027.
- 10) Biermann, F.; Hickmann, T.; Sénit, C.; Beisheim, M.; Bernstein, S.; Chasek, P.; Grob, L.; Kim, R. E.; Kotzé, L. J.; Nilsson, M. et al. Scientific Evidence on the Political Impact of the Sustainable Development Goals. *Nat. Sustain.* **2022**, *5*, 795–800.
- 11) (a) Kekessie, I.; Wegner, K.; Martinez, I.; Kopach, M. E.; White, T. D.; Tom, J. K.; Kenworthy, M. N.; Gallou, F.; Lopez, J.; Koenig, S. G. et al. Process Mass Intensity (PMI): A Holistic Analysis of Current Peptide Manufacturing Processes Informs Sustainability in Peptide Synthesis. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 4261–4282.
- (b) Angelini, L.; Coomber, C. E.; Howell, G. P.; Karageorgis, G.; Taylor, B. A. Cumulative

- Complexity Meta-Metrics as an Efficiency Measure and Predictor of Process Mass Intensity (PMI) During Synthetic Route Design. *Green Chem.* **2023**, *25*, 5543–5556.
- 12) Yu, L.X. Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 781–791.
- 13) (a) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W.; Feeney P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *46*, 3–26.  
(b) Roskoski Jr., R. Rule of Five Violations Among the FDA-Approved Small Molecule Protein Kinase Inhibitors. *Pharmacol. Res.* **2023**, *191*, 106774.  
(c) Zhang, M.; Wilkinson, B. Drug Discovery Beyond the ‘Rule-of-Five’. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2007**, *18*, 478–488.  
(d) Doaka, B. C.; Kihlberg, J. Drug Discovery Beyond the Rule of 5 - Opportunities and Challenges. *Expert. Opin. Drug. Discov.* **2017**, *12*, 115–119.
- 14) (a) Peters, S.; Camidge, D. R.; Shaw, A. T.; Gadgeel, S.; Ahn, J. S.; Kim, D.; Ou, S. I.; Pérol, M.; Dziadziszko, R.; Rosell, R. et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *377*, 829–838.  
(b) Sakamoto, H.; Tsukaguchi, T.; Hiroshima, S.; Kodama, T.; Kobayashi, T.; Fukami, T.; Oikawa, N.; Tsukuda, T.; Ishii, N. Aoki, Y. CH5424802, a Selective ALK Inhibitor Capable of Blocking the Resistant Gatekeeper Mutant. *Cancer Cell* **2011**, *19*, 679–690.
- 15) (a) Chen, Z.; Müller, P.; Swager, T. M. Syntheses of Soluble,  $\pi$ -Stacking Tetracene Derivatives. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 273–276.  
(b) Zhao, Y.; Sarnello, E. S.; Robertson, L/ A.; Zhang, J.; Shi, Z.; Yu, Z.; Bheemireddy, S. R.; Z, Y.; Li, T.; Assary, R. S.; Cheng, L.; Zhang, Z.; Zhang, L.; Shkrob, I. A. Competitive Pi-Stacking and H-Bond Piling Increase Solubility of Heterocyclic Redoxmers. *J. Phys. Chem. B* **2020**, *124*, 10409–10418.
- 16) (a) Kinoshita, K.; Asoh, K.; Furuichi, N.; Ito, T.; Kawada, H.; Ishii, N.; Sakamoto, H.; Hong, W.; Park, M.; Ono, Y.; Kato. Y.; Morikami, K.; Emura, T.; Oikawa, N. Tetracyclic Compound. Patent WO2010143664 A1, 2010.  
(b) Kinoshita, K.; Kobayashi, T.; Asoh, K.; Furuichi, N.; Ito, T.; Kawada, H.; Hara, S.; Ohwada, J.; Hattori, K.; Miyagi, T.; Hong, W.; Park, M.; Takanashi, K.; Tsukaguchi, T.; Sakamoto, H.; Tsukuda, T.; Oikawa, N. 9-Substituted 6,6-Dimethyl-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzo[b]carbazoles as Highly Selective and Potent Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6286–6294.

- (c) Kinoshita, K.; Asoh, K.; Furuichi, N.; Ito, T.; Kawada, H.; Hara, S.; Ohwada, J.; Miyagi, T.; Kobayashi, T.; Takanashi, K.; Tsukaguchi, T.; Sakamoto, H.; Tsukuda, T.; Oikawa, N. Design and Synthesis of a Highly Selective, Orally Active and Potent Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitor (CH5424802). *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1271–1280.
- (d) Sakamoto, H.; Tsukaguchi, T.; Hiroshima, S.; Kodama, T.; Kobayashi, T.; Fukami, T.; Oikawa, N.; Tsukuda, T.; Ishi, N.; Aoki, Y. CH5424802, a Selective ALK Inhibitor Capable of Blocking the Resistant Gatekeeper Mutant. *Cancer Cell*, **2011**, *19*, 679–690.
- 17) (a) Xu, X. Method for Preparing Alectinib. Patent US20170247352 A1, 2017.
- (b) Rajan, S. T.; Eswaraiah, S.; Rao, G. V. P.; Narsaish, E. B.; Reddy, J. M. Improved Process for the Preparation of 9-Ethyl-6,6-dimethyl-8-[4-(morpholin-4-yl)piperidin-1-yl]-11-oxo-6,11-dihydro-5H-benzo[b]carbazole-3-carbonitrile Hydrochloride. Patent IN201741019620 A, 2017.
- (c) Cabri, W.; Tolomelli, A.; De Nisi, A.; Ferrazzano, L. Process for the Preparation of Alectinib. Patent EP3556754 A1, 2019.
- (d) Tomar, V. S.; Azim, A.; Gupta, N.; Lahiri, S.; Cabri, W. A Process for the Preparation of Alectinib Hydrochloride. Patent WO2019008520 A1, 2019.
- 18) (a) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875–2911.
- (b) Herraiz-Cobo, J.; Albericio, F.; Àlvarez, M. The Larock Reaction in the Synthesis of Heterocyclic Compounds. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2015**, *116*, 1–35.
- (c) Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875–2911.
- (d) Taber, D. F.; Tirunahari P. K. Indole Synthesis: a Review and Proposed Classification. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7195–7210.
- (e) Gribble, G. W. Recent developments in indole ring synthesis—methodology and applications. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1045–1075.
- (f) Kotha, S.; Ali, R.; Srinivas, V.; Krishna, N. G. Diversity-Oriented Approach to Spirocycles with Indole Moiety via Fischer Indole Cyclization, Olefin Metathesis and Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 129–138.
- (g) Uchida, K.; Minami, Y.; Yoshida, S.; Hosoya, T. Synthesis of Diverse  $\gamma$ -Aryl- $\beta$ -ketoesters via Aryne Intermediates Generated by C–C Bond Cleavage. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9019–9023.
- (h) Xie, S.; Sun, Y.; Liu, Y.; Li, X.; Li, X.; Zhong, W.; Zhan, F.; Zhu, J.; Yao, H.; Yang, D.; Chen, Z.; Xu, J.; Xu, S. Development of Alectinib-Based PROTACs as Novel Potent Degraders of

- Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 9120–9140.
- 19) Oki, T.; Tsukazaki, M.; Shiina, J.; Fukuda, H.; Yamawaki, M.; Kito, Y.; Ishizawa, T.; Kinoshita, K.; Hara, S.; Furuichi, N. et al. Development of a Scalable Manufacturing Process for Alectinib with a Concise Preparation of the Indole-Containing Tetracyclic Core. *Org. Process Res. Dev.* **2024**, *28*, 4114–4126.
- 20) (a) Ito, T.; Kinoshita, K.; Tomizawa, M.; Shinohara, S.; Nishii, H.; Matsushita, M.; Hattori, K.; Kohchi, Y.; Kohchi, M.; Hayase, T.; Watanabe, F.; Hasegawa, K.; Tanaka, H.; Kuramoto, S.; Takanashi, K.; Oikawa, N. Discovery of CH7057288 as an Orally Bioavailable, Selective, and Potent pan-TRK Inhibitor. *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 12427–12444.  
(b) Tanaka, H.; Sase, H.; Tsukaguchi, T.; Hasegawa, M.; Tanimura, H.; Yoshida, M.; Sakata, K.; Fujii, T.; Tachibana, Y.; Takanashi, K.; Higashida, A.; Hasegawa, K.; Ono, Y.; Oikawa, N.; Mio, T. Selective TRK Inhibitor CH7057288 against TRK Fusion-Driven Cancer. *Mol. Cancer Ther.* **2018**, *17*, 2519–2529.
- 21) Kinoshita, K.; Asoh, K.; Furuichi, N.; Ito, T.; Kawada, H.; Ishii, N.; Sakamoto, H.; Hong, W.; Park, M.; Ono, Y.; Kato, Y.; Morikami, K.; Emura, T.; Oikawa, N. Tetracyclic Compound. Patent WO2010143664 A1, 2010.
- 22) (a) Miao, Y.; Hu, Y.; Yang, J.; Liu, T.; Sun, J.; Wang, X. Natural Source, Bioactivity and Synthesis of Benzofuran Derivatives. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 27510–27540.  
(b) Mushtaq, A.; Zahoor, A. F.; Ahmad, S.; Saif, M. J.; Haq, A.; Khan, S. G.; Al-Mutairi, A. A.; Irfan, A.; Al-Hussain, S. A.; Zaki, M. E. A. A Comprehensive Review on Benzofuran Synthesis Featuring Innovative and Catalytic Strategies. *ACS Omega* **2024**, *9*, 20728–20752.  
(c) Chiummiento, L.; D’Orsi, R.; Funicello, M.; Lupattelli, P. Last Decade of Unconventional Methodologies for the Synthesis of Substituted Benzofurans. *Molecules* **2020**, *25*, 2327.  
(d) Zhang, Q.; Nie, H.; Zhang, K.; Huang, H.; Song, C. A Novel Base-Promoted Intramolecular Cyclization Approach for the Synthesis of Benzofurans, Benzothiophenes and Indoles. *Tetrahedron* **2022**, *116*, 132815.  
(e) Smith, D.; Krishnananthan, S.; Meanwell, N. A.; Mathur, A.; Li, J. Multigram Synthesis of BMS-929075, an Allosteric, Palm Site Inhibitor of HCV NS5B Replicase, Involving the Synthesis of a Highly Functionalized Benzofuran through a Telescoped Process. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 1157–1163.  
(f) He, X.; Gao, Y.; Hui, Z.; Shen, G.; Wang, S.; Xie, T.; Ye, X. 4-Hydroxy-3-methylbenzofuran-2-carbohydrazones as novel LSD1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127109.  
(g) Mekeda, I. S.; Balakhonov, R. Y.; Shirinian, V. Z. Switching the Regioselectivity of Acid-

- Catalyzed Reactions of Arylnaphtho[2,1-*b*]furans via a [1,2]-Aryl Shift. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 7715–7724.
- (h) Kalvacherla, B.; Bathula, S.; Balasubramanian, S.; Palakodety, R. K. Transition-Metal-Free Cyclization of Propargylic Alcohols with Aryne Synthesis of 3-Benzofuranyl-2-oxindole and 3-Spirooxindole Benzofuran Derivatives. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3824–3828.
- (i) Syu, S.; Lee, Y. T.; Jang, Y. J.; Lin, W. Preparation of Functional Benzofurans, Benzothiophenes, and Indoles Using Ester, Thioester, and Amide via Intramolecular Wittig Reactions. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2971–2973.
- (j) Tan, J.; Wang, R.; Xu, L.; Wu, W.; Deng, M.; Yuan, W.; Li, L.; Lin, Z. Synthesis of 2, 3-disubstituted Benzofuran via HNTf<sub>2</sub>/TMSOTf Catalyzed Intermolecular Reaction of *o*-alkenyl phenols and Aldehydes. *Adv. Synth. Catal.* **2023**, *365*, 983–989.
- (k) Wu, F.; Bai, R.; Gu, Y. Synthesis of Benzofurans from Ketones and 1,4-Benzoquinones. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2307–2316.
- 23) Oki, T.; Shiina, J.; Fukuda, H.; Yamawaki, M.; Kito, Y.; Tomizawa, M.; Iwamura, H.; Tsukazaki, M.; Toya, A.; Tsuzaki, S. et. al. Early Process Development of CH7057288, a Benzofuran-Containing Selective NTRK Inhibitor. *Org. Process Res. Dev.* **2024**, *28*, 2213–2225.
- 24) (a) Ferguson, W.; Gorrie, D. Cesium and Cesium Compounds. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. John Wiley & Sons: New York, 2011.  
(b) Vidal, R.; Alberola-Borràs, J.; Mora-Seró, I. Abiotic Depletion and the Potential Risk to the Supply of Cesium. *Res. Policy* **2020**, *68*, 101792.
- 25) Sherwood, J.; Albericio, F.; de la Torre, B. G. *N,N*-Dimethyl Formamide European Restriction Demands Solvent Substitution in Research and Development. *ChemSusChem* **2024**, *17*, e202301639.
- 26) Khademi, Z.; Heravi, M. M. Applications of Claisen Condensations in Total Synthesis of Natural Products. An Old Reaction, a New Perspective. *Tetrahedron* **2022**, *103*, 132573.
- 27) Oki, T.; Serizawa, H.; Kawase, A.; Fukuda, H.; Hama, N.; Sano, S.; Yamaguchi, M.; Tanaka, K.; Motoyoshi, H.; Morimasa, Y.; Kimura, M.; Niizuma, S.; Tsukazaki, M.; Iwamura, H.; Maeda, K. A Facile, Scalable, and Sustainable Approach to the Preparation of the Indole-Core of Alectinib. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2025**, *98*, uoaf019.
- 28) (a) がんの統計 2024, 公益財団法人がん研究振興財団  
(b) Bray, F.; Laversanne, M.; Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R. L.; Soerjomataram, I.; Jemal, A. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* **2024**, *74*, 229–263.

- (c) Kwak, E. L.; Bang, Y.; Camidge, D. R.; Shaw, A. T.; Solomon, B.; Maki, R. G.; Ou, S. I.; Dezube, B. J.; Jänne, P. A.; Costa, D. B. et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *363*, 1693–1703.
- 29) (a) Barbie, P.; Kazmaier, U. Total Synthesis of Cyclomarin A, a Marine Cycloheptapeptide with Anti-Tuberculosis and Anti-Malaria Activity. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 204–207.  
(b) Hendrickson, J. B.; Wang, J. A New Synthesis of Lysergic Acid. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3–5.
- 30) Dach, R.; Song, J. J.; Roschangar, F.; Samstag, W.; Senanayake, C. H. The Eight Criteria Defining a Good Chemical Manufacturing Process. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1697–1706.
- 31) Liu, H.; Feng, M.; Jiang, X. Unstrained Carbon–Carbon Bond Cleavage. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 3360–3389.
- 32) Zeevaart, J. G.; Parkinson, C. J.; de Koning, C. B. Palladium-Catalysed Arylation of Acetoacetate Esters to Yield 2-Arylacetic Acid Esters. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4261–4264.
- 33) (a) Hunter, W. H.; Sprung, M. M. The Piria Reaction. I. The Over-all Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1443–1447.  
(b) Hunter, W. H.; Sprung, M. M. The Piria Reaction. II. The Role of the Sulfaminic Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1443–1447.  
(c) Lauer, W. M.; Sprung, M. M.; Langkammerer, C. M. The Piria Reaction. III. Mechanism Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 225–228.  
(d) Pesti, J. A.; LaPorte, T.; Thornton, J. E.; Spangler, L.; Buono, F.; Crispino, G.; Gibson, F.; Hamed, M.; Lobben, P.; Papaioannou, C. G. Commercial Synthesis of a Pyrrolotriazine–Fluoroindole Intermediate to Brivanib Alaninate: Process Development Directed toward Impurity Control. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 89–102.
- 34) (a) Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. Applications of Palladium–Catalyzed C–N Cross–Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564–12649.  
(b) McMullin, C. L.; Rühle, B.; Besora, M.; Orpen, A. G.; Harvey, J. N.; Fey, N. Computational Study of PtBu<sub>3</sub> as Ligand in the Palladium-Catalysed Amination of Phenylbromide with Morpholine. *J. Mol. Catal. A.* **2010**, *324*, 48–55.
- 35) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Biaryl Phosphine Ligands in Palladium-Catalyzed Amination. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338–6361.
- 36) Sherwood, J.; Clark, J. H.; Fairlamb, I. J. S.; Slattery, J. M. Solvent Effects in Palladium Catalysed Cross-Coupling Reactions. *Green Chem.* **2019**, *21*, 2164–2213.

- 37) (a) Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Nolan, S. P. Modified (NHC)Pd(allyl)Cl (NHC = *N*-Heterocyclic Carbene) Complexes for Room-Temperature Suzuki–Miyaura and Buchwald–Hartwig Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4101–4111.  
(b) Viciu, M. S., Germaneau, R. F., Navarro-Fernandez, O.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. Activation and Reactivity of (NHC)Pd(allyl)Cl (NHC = *N*-Heterocyclic Carbene) Complexes in Cross-Coupling Reactions. *Organometallics* **2002**, *21*, 5470–5472.
- 38) Economidou, M.; Mistry, N.; Wheelhouse, K. M. P.; Lindsay, D. M. Palladium Extraction Following Metal-Catalyzed Reactions: Recent Advances and Applications in the Pharmaceutical Industry. *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 1585–1615.
- 39) (a) Motiwala, H. F.; Armaly, A. M.; Cacioppo, J. G.; Coombs, T. C.; Koehn, K. R. K.; Norwood, V. M.; Aubé, J. HFIP in Organic Synthesis, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 12544–12747.  
(b) Choy, J.; Jaime-Figueroa, S.; Lara-Jaime, T. A Novel Practical Cleavage of *tert*-Butyl Esters and Carbonates Using Fluorinated Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2244–2246.
- 40) (a) Li, J.; Brill, T. B. Spectroscopy of Hydrothermal Reactions 23: The Effect of OH Substitution on the Rates and Mechanisms of Decarboxylation of Benzoic Acid. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 2667–2673.  
(b) Ruelle, P. Theoretical Study of the Mechanism of Thermal Decarboxylation of Salicylic and *p*-Aminobenzoic Acids; Models for Aqueous Solution. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, *12*, 1953–1959.
- 41) (a) Tilstam, U. A Continuous Protodecarboxylation of Heteroaromatic Carboxylic Acids in Sulfolane. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1449–1454.  
(b) Allen, D.; Callaghan, O.; Cordier, F. L.; Dobson, D. R.; Harris, J. R.; Hotten, T. M.; Owton, W. M.; Rathmell, R. E.; Wood, V. A. An Improved Synthesis of Substituted Benzo[*b*]thiophenes Using Microwave Irradiation. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9645–9647.
- 42) (a) Vaishnavi, A.; Capelletti, M.; Le, A. T.; Kako, S.; Butaney, M.; Ercan, D.; Mahale, S.; Davies, K. D.; Aisner, D. L.; Pilling, A. B. et al. Oncogenic and Drug–sensitive NTRK1 Rearrangements in Lung Cancer. *Nat. Med.* **2013**, *19*, 1469–1472.  
(b) Jones, D. T.; Hutter, B.; Jäger, N.; Korshunov, A.; Kool, M.; Warnatz, H. J.; Zichner, T.; Lambert, S. R.; Ryzhova, M.; Quang, D. A. et al. Recurrent Somatic Alterations of FGFR1 and NTRK2 in Pilocytic Astrocytoma. *Nat. Genet.* **2013**, *45*, 927–932.  
(c) Tognon, C.; Knezevich, S. R.; Huntsman, D.; Roskelley, C. D.; Melnyk, N.; Mathers, J. A.; Becker, L.; Carneiro, F.; MacPherson, N.; Horsman, D.; Poremba, C.; Sorensen, P. H. B. Expression of the ETV6-NTRK3 Gene Fusion as a Primary Event in Human Secretory Breast Carcinoma.

- Cancer Cell* **2002**, *2*, 367–376.
- 43) Cocco, E.; Scaltriti, M.; Drilon, A. NTRK Fusion–Positive Cancers and TRK Inhibitor Therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2018**, *15*, 731–747.
- 44) Filimonov, S. I.; Chirkova, Z. V.; Abramov, I. G.; Firgang, S. I.; Stashina, G. A.; Strelenko, Y. A.; Khakimov, D. V.; Pivina, T. S.; Samet, A. V.; Suponitsky, K. Y. Base-Induced Transformations of *ortho*-Nitrobenzylketones: Intramolecular Displacement of Nitro Group Versus Nitro-Nitrite Rearrangement. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5991–5997.
- 45) Chinchilla, R.; Nájera, C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
- 46) Kim, J. K.; Gong, M.; Shokova, E. A.; Tafeenko, V. A.; Kovaleva, O. V.; Wu, Y.; Kovalev, V. V. Pyrazoles: ‘One-Pot’ Synthesis from Arenes and Carboxylic Acids. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5625–5638.
- 47) Olah, G. A.; Kuhn, S. J.; Flood, s. H.; Hardie, B. A. Aromatic Substitution. XXII. Acetylation of Benzene, Alkylbenzenes, and Halobenzenes with Methyloxocarbonium (Acetylum) Hexafluoro- and Hexachloroantimonate. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2203–2209.
- 48) Hammond, G. S. A Correlation of Reaction Rates. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334–338.
- 49) Nishihara, Y.; Inoue, E.; Ogawa, D.; Okada, Y.; Noyori, S.; Takagi, K. Palladium/Copper-Catalyzed Sila-Sonogashira Reactions of Aryl Iodides with Alkynylsilanes via a Direct C–Si Bond Activation. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4643–4646.
- 50) Sperry, J. B.; Farr, R. M.; Levent, M.; Ghosh, M.; Hoagland, S. M.; Varsolona, R. J.; Sutherland, K. A Robust Process for an mGluR5 Negative Allosteric Modulator: Difluoromethylation and Sonogashira Coupling on Large Scale. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1854–1860.
- 51) (a) Shi, Q.; Chen, H.; Wang, Y.; Xu, J.; Liu, Z.; Zhang, C. Recent advances in drug polymorphs: Aspects of pharmaceutical properties and selective crystallization. *Int. J. Pharm.* **2022**, *611*, 121320. (b) Lee, E. H. A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection. *Asian J. Pharm. Sci.* **2014**, *9*, 163–175.
- 52) (a) Van Santen, R. A. The Ostwald Step Rule. *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 5768–5769. (b) Cardew, P. T. Ostwald Rule of Stages—Myth or Reality? *Cryst. Growth Des.* **2023**, *23*, 3958–3969.
- 53) (a) Wan, Y.; Li, Y.; Yan, C.; Wen, J.; Tang, Z. Discovery of Novel Indazole-Acylsulfonamide Hybrids as Selective Mcl-1 Inhibitors. *Bioorg. Chem.* **2020**, *104*, 104217. (b) Khmelevskaya, E. A.; Pelageev, D. N. A Convenient Synthetic Approach to Dioncoquinone B and Related Compounds. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1022–1024.

- 54) Hardouin, C.; Lemaitre, S. Safety Case Study. Intrinsic Instability of Concentrated Solutions of Alcoholic Hydrogen Chloride: Potential Hazards Associated with Methanol. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 867–871.
- 55) (a) Wong, M. J.; Freiberg, K. M.; Jones, T. R.; Rodriguez, K. B. D.; Wood, A. B.; Lipshutz, B. H.  $S_NAr$  Reactions Using Continuous Plug Flow...*in Aqueous Biphasic Media*. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2024**, *12*, 18725–18734.
- (b) Sirois, L. E.; White, N. A.; Shen, J.; Dalton, D. M.; Zell, D.; St-Jean, F.; Gosselin, F. Streamlined Synthesis of SHP2 Inhibitor GDC-1971 Enhanced by a Telescoped Schotten-Baumann  $S_NAr$  and Reactive Crystallization Cascade. *Org. Process Res. Dev.* **2024**, *28*, 2862–2874.
- (c) Mori, H.; Nishiyama, Y.; Fujii, A.; Saito, A.; Torikai, H.; Hanasaka, T.; Koishi, H. Biphasic Nucleophilic Aromatic Substitution Using a Microreactor Under Droplet Formation Conditions. *React. Chem. Eng.* **2021**, *6*, 720–725.
- (d) Snyder, S. E.; Shvets, A. B.; Pirkle, W. H. Enantioselective Nucleophilic Aromatic Substitution with Small-Molecule Chiral Selectors. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3605–3615.
- (e) Broxton, T. J.; Lucas, M. Micellar Catalysis of Organic Reactions. Part 36. Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions in Hydroxy Functionalized Micelles with Bulky Head Groups. *J. Phys. Org. Chem.* **1994**, *7*, 442–447.
- (f) Makosza, M.; Jaguszyn-Grochowska, M.; Ludwikow, M.; Jawdosiuk, M. Reactions of Organic Anions—L : Reactions of Phenylacetonitrile Derivatives with Aromatic Nitrocompounds in Basic Media. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 3723–3735.
- (g) Gisler, M.; Zollinger, H. Novel Method for the Phase-Transfer Catalyzed Sulfodechlorination of 1-Chloro-2,4-dinitrobenzene. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1981**, *20*, 135–216.
- (h) Alemagna, A.; Buttero, P. D.; Gorini, C.; Landini, D.; Licandro, E.; Maiorana, S.  $S_NAr$  Nucleophilic Substitutions of Cr(CO)3-Complexed Aryl Halides with Thiolates Under Phase-Transfer Conditions. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 605–607.
- (i) Wang, M.; Rajendran, V. Ethoxylation of *p*-Chloronitrobenzene Using Phase-Transfer Catalysts by Ultrasound Irradiation – A Kinetic Study. *Ultrason. Sonochem.* **2007**, *14*, 368–374.
- (j) Landini, D.; Montanari, F.; Rolla, F. Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions Under Phase-Transfer Conditions. Synthesis of Alkyl Aryl Sulfides from Isomeric Dichlorobenzenes and Thiolates. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 604–605.
- (k) Bunnett, J. F.; Gisler, M.; Zollinger, H. Nucleophilic Aromatic Substitution. Part XV. Phase-

- Transfer Catalysis of Sulfodechlorination and Identification of a Primary Product of Sulfite Ion with 1-Chloro-2, 4-dinitrobenzene. *Helv. Chim. Acta.* **1982**, *65*, 63–73.
- (l) Mori, H.; Saito, A.; Nishiyama, Y. Ethoxylation of *p*-Fluoronitrobenzene Using Phase-Transfer Catalysts Under Microflow Conditions. *J. Flow Chem.* **2019**, *9*, 115–121.
- 56) Benigni, R.; Giuliani, A.; Franke, R.; Gruska, A. Quantitative Structure–Activity Relationships of Mutagenic and Carcinogenic Aromatic Amines. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3697–3714.
- 57) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H. et al. *Gaussian 16 Rev. C.01*; Wallingford, CT, 2016.